

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1969

N°

30

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jacques, Yves MICHEL

INTERNE DES HÔPITAUX

né le 19 Juillet 1937 à REIMS (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 12 Juin 1969

ETAT ACTUEL DE L'ACTIVITÉ DES ANTIBIOTIQUES ISOLÉS ET ASSOCIÉS SUR LES BACILLES A GRAM NÉGATIF

Président : M. VAURS, Professeur

Membres M. WILLEMIN-CLOG, Professeur

du Jury : M. TERRASSE, Professeur

M. CLUZEL, Professeur

**M. MARCHEIX, Délégué dans les
fonctions de Maître
de Conférences.**

CLERMONT - REPRODUCTION

64, avenue Jean Noellet

63 - AUBIERE (1969)

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1969

N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jacques, Yves MICHEL

INTERNE DES HÔPITAUX

né le 19 Juillet 1937 à REIMS (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 12 Juin 1969

ETAT ACTUEL DE L'ACTIVITÉ DES ANTIBIOTIQUES ISOLÉS ET ASSOCIÉS SUR LES BACILLES A GRAM NÉGATIF

Président : M. VAURS , Professeur

Membres M. WILLEMIN-CLOG, Professeur

du Jury : M. TERRASSE, Professeur

M. CLUZEL, Professeur

**M. MARCHEIX, Délégué dans les
fonctions de Maître
de Conférences.**

CLERMONT - REPRODUCTION

64, avenue Jean Noellet

63 - AUBIERE (1969)



UNIVERSITE
de
CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen : G. MEYNIEL

Assesseur : M. COULET

Doyen Honoraire : M. CUVELIER Directeur Honoraire : M. MERLE.

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET, MM. BUREAU,
M. POMME

I - Professeurs Titulaires

MM. BARRIER	- Clinique Chirurgicale A
BASTIDE	- Chimie biologique et Pharmacodynamie
BAUDON	- Clinique Obstétricale
BERGER	- Chimie Analytique
BERGERON	- Pathologie Médicale
COULET	- Botanique et Microbiologie
CUVELIER	- Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE	- Biochimie Médicale
DAUPHIN	- Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
DELAGE	- Anatomie Pathologique
FEVRE	- Pharmacie Galénique
GERMAIN	- Clinique Chirurgicale B
GRAS	- Clinique Médicale A
JACQUEMET	- Technique Chirurgicale
JALLUT	- Séméiologie Médicale
LATAIX	- Pathologie chirurgicale
MERCIER	- Anatomie
MEYNIEL	- Biophysique médicale
MOLINA	- Clinique Pneumo-phthisiologique
PETIT	- Médecine Légale et Médecine Sociale
POROT	- Clinique neurologique et psychiatrique
POURRAT	- Matière Médicale
Mele RAMPON	- Thérapeutique
MM. ROUHER	- Clinique ophtalmologique
TERRASSE	- Clinique médicale B
THIEBLOT	- Physiologie
THOMAS	- Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
TRONCHE	- Pharmacie Chimique
TURCHINI	- Histologie et Embryologie
VAURS	- Bactériologie et Hygiène
WILLEMIN-CLOG	- Clinique médicale infantile

II - Professeurs Titulaires à titre personnel

M. CHAMPEIX	- Médecine Légale et Médecine du Travail
M. VIALLET	- Electro-Radiologie.

III - Professeurs sans Chaire.

MM. ALFIERI	- Biophysique Médicale
Mlle CHATONIER	- Chimie minérale et Minéralogie
M. CLUZEL	- Bactériologie
M. DUCHENE-MARULLAZ	- Physiologie
Mme GAILLARD	- Physique pharmaceutique
M. MENUT	- Pédiatrie et Puériculture

IV - Maîtres de Conférences Agrégés.

Mme MOINADE	- Médecine générale et Thérapeutique
M. PIGNIDE	- Médecine générale
Mme POURRAT	- Botanique
M. VENRIES de LAGUILLAUMIE	- Anatomie Pathologique

V - Agrégés

MM. FOURRIER	- Orthopédie
HOUDARD	- Chirurgie Générale
JANNY	- Neuro-chirurgie
RENARD	- Pneumo-ptisiologie
TOURNILHAC	- Neurologie et Psychiatrie

VI - Délégués dans les fonctions de Maîtres de Conférences.

MM. MALET	- Histologie et embryologie
MARCHEIX	- Médecine générale et Thérapeutique
PLAGNE	- Cancérologie

Attaché Principal : M. BERTHON
Conservateur de la Bibliothèque : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation. (Délibération en date du 6 Juin 1956).

-:-:-:-:-

Je dédie ce travail :

A ma Femme

A nos Enfants

A mes Parents

En faible témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A mes Beaux-Parents

A mes Frères et Soeurs

A toute ma Famille

A mes Amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur VAURS

Professeur de Bactériologie et Hygiène
Chevalier de la Légion d'Honneur
Commandeur des Palmes Académiques
Officier de la Santé Publique

Qui nous a fait le grand honneur
de présider cette thèse.

Il nous a fait bénéficier de sa
grande expérience et nous a toujours
guidé avec beaucoup d'indulgence et
de gentillesse dans l'étude et la pra-
tique de notre carrière.

Qu'il nous soit permis, ici, de le
remercier et de lui exprimer notre
plus profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur WILLEMIN-CLOG

Professeur de Clinique Médicale Infantile

Médecin des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre 1914 - 18

Commandeur des Palmes Académiques

Nous avons eu le privilège d'être son Interne durant deux années et demie, au cours desquelles nous avons admiré la qualité de son enseignement et bénéficié de ses conseils bienveillants.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur TERRASSE

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre 1939 - 45 et des T. O. E.

Officier des Palmes Académiques

Il nous a fait bénéficier, durant une année d'Externat, de son enseignement clair et précis.

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de juger notre travail.

Qu'il soit assuré de notre attachement fidèle pour la bienveillance qu'il nous a témoignée.

Monsieur le Professeur CLUZEL

Professeur de Bactériologie
Biologiste des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Qui nous a inspiré cette thèse et nous a guidé dans son élaboration.

Nous avons, depuis plusieurs années, le privilège d'être son collaborateur, bénéficiant de ses qualités scientifiques et de son amicale compréhension.

Qu'il nous permette, en cette occasion, de lui témoigner notre respectueuse admiration et notre vive reconnaissance.

Monsieur le Docteur MARCHEIX

Maître de Conférences Délégué (Médecine Générale)

Depuis l'époque où nous avons bénéficié de son enseignement, dans le cadre incomparable des Conférences d'Internat, il nous a témoigné une précieuse amitié.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre profond attachement.

Monsieur le Professeur ALFIERI

Professeur de Biophysique Médicale
Biologiste des Hôpitaux

Il a mis à notre disposition le Personnel et le matériel de son Laboratoire, grâce auxquels l'analyse et la synthèse de certains de nos résultats ont été rendues possibles.

Qu'il soit assuré de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur MENUT

Professeur de Pédiatrie et Puériculture
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Nous le prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre respectueux dévouement pour l'intérêt qu'il a bien voulu nous témoigner.

Monsieur le Docteur RAYNAUD

Chargé de Cours à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

Avec beaucoup de gentillesse, il nous a aidé dans notre étude de la Pédiatrie, nous dispensant son enseignement au lit du malade, où nous avons apprécié son érudition et sa curiosité scientifique.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre gratitude.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES
HOPITAUX DE CLERMONT-FERRAND.

Mademoiselle le Docteur CHAPELO

Chargée de cours à la Faculté

Chevalier des Palmes Académiques

Qu'elle soit remerciée pour la bienveillance qu'elle nous a toujours témoignée.

Madame le Docteur M. CLUZEL

Chef des Travaux à la Faculté

Nous la remercions très sincèrement pour l'aide qu'elle a bien voulu nous apporter.

A mon ami Jean Jacques DEVIF, Interne des Hôpitaux

A tout le Personnel du Laboratoire de Bactériologie et Hygiène

A tous les Médecins, Internes et Infirmières
du Service de Pédiatrie

A tous nos camarades Assistants, Internes et Externes.

I N T R O D U C T I O N

Peu de temps après l'introduction de l'antibiothérapie sont apparues ses conséquences dans de multiples domaines. Sur le plan clinique, l'aspect sémiologique et le pronostic de bon nombre de maladies infectieuses ont été bouleversés. Sur le plan bactériologique, de nouvelles techniques sont apparues, destinées à l'isolement des bactéries et à l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques (153).

Ce n'est que plus récemment que l'on a pris conscience de certains inconvénients de l'antibiothérapie. Outre les accidents toxiques et allergiques, le danger provient, à l'heure actuelle, des modifications entraînées par les antibiotiques dans l'éventail des espèces microbiennes rencontrées en pathologie infectieuse. Les causes d'une telle évolution sont multiples : parmi elles les phénomènes de résistance bactérienne, joints à l'usage inconsidéré des divers antibiotiques expliquent en grande partie la situation actuelle, tout particulièrement en milieu hospitalier. " Après 25 années, les antibiotiques dont on a usé, voire abusé et mésusé, ont cessé d'être le " magic bullet ", le projectile magique dont rêvaient Ehrlich, dès le début de ce siècle, et, plus près de nous, Fleming. L'énorme pression de sélection déclenchée par l'homme a considérablement accentué l'évolution des espèces microbiennes, en avantageant les espèces spontanément très résistantes (*Serratia*, *Pseudomonas* etc...), ou les espèces parmi lesquelles peuvent se propager des éléments extra-chromosomiques de résistance " (28). La sélection d'espèces multirésistantes, parmi lesquelles les bacilles à Gram négatif occupent une place prépondérante, atteint aujourd'hui un niveau dangereux, qui impose la recherche d'une rationalisation de la lutte anti-infectieuse, et en premier lieu, de l'emploi des antibiotiques.

Pour illustrer ces diverses considérations, nous avons étudié l'activité des antibiotiques isolés et associés sur les bacilles à Gram négatif isolés au laboratoire de Bactériologie-Virologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Clermont-Ferrand durant l'année 1968. Notre travail, dont on trouvera le plan détaillé à la fin de cette introduction, comporte trois parties :

1 - Nous rapporterons, tout d'abord, les résultats de l'étude de l'activité bactériostatique des antibiotiques sur 1403 souches : ils sont analysés et comparés à ceux des travaux les plus récents concernant cette question. Nous rappelons également les causes favorisant l'essor de " l'hospitalisme infectieux ", les principales localisations infectieuses dues aux bacilles à Gram négatif, et le mécanisme des phénomènes de résistance bactérienne aux antibiotiques.

2 - Le deuxième chapitre est consacré à l'activité des antibiotiques associés : après avoir exposé la technique utilisée, nous étudions l'effet bactéricide des associations d'antibiotiques actifs sur les bacilles à Gram négatif. La discussion est consacrée d'une part à la comparaison de nos résultats, d'autre part au rappel des règles concernant l'utilisation des associations d'antibiotiques en thérapeutique.

3 - Enfin, à partir des connaissances actuelles concernant le mécanisme d'action des antibiotiques, nous tentons de comprendre et d'expliquer les résultats les plus significatifs enregistrés lors de notre étude expérimentale des associations.

P L A N

CHAPITRE I

ETAT ACTUEL DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DES BACILLES A GRAM NEGATIF ISOLES EN MILIEU HOSPITALIER

I - ORIGINE ET REPARTITION DES SOUCHES ETUDIEES

II - SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DES ENTEROBAC- TERIACEAE ET DES PSEUDOMONADACEAE

A - Méthode utilisée :

B - Résultats :

- 1 - Sensibilité aux antibiotiques.
- 2 - Spectre d'activité bactériostatique des antibiotiques sur les bacilles à Gram négatif.

III - DISCUSSION

A - Facteurs déterminant l'augmentation de fréquence
de ces infections :

- 1 - L'antibiothérapie.
- 2 - Le développement et le perfectionnement des techniques de réanimation.
- 3 - La multiplication des manoeuvres et des explorations instrumentales.

B - Les infections à bacilles à Gram négatif :

- 1 - Septicémies.
- 2 - Infections urinaires.
- 3 - Méningites purulentes.

- 4 - Infections intestinales.
- 5 - Autres localisations.

C - Sensibilité aux antibiotiques des bacilles à Gram négatif :

- 1 - Bétalactamines.
- 2 - Aminosides.
- 3 - Chloramphénicol.
- 4 - Tétracyclines.
- 5 - Colistine.
- 6 - Antibiotiques de synthèse

D - Résistance bactérienne

- 1 - Définition.
- 2 - Mécanisme.

CHAPITRE II

ETUDE DE L'EFFET BACTERICIDE DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES SUR LES ENTEROBACTERIACEAE ET LES PSEUSOMONADACEAE.

I - MATERIEL ET METHODES

- 1 - Famille des Enterobacteriaceae.
- 2 - Famille des Pseudomonadaceae.

A - Principes :

- 1 - Description de la méthode.
- 2 - Lecture des résultats.

B - Modalités d'application :

- 1 - Choix des antibiotiques.
- 2 - Préparation des bandes imprégnées d'antibiotiques.

II - RESULTATS

A - Interprétation en fonction de l'association :

- 1 - Fréquence d'utilisation.
- 2 - Résultats.

B - Interprétation en fonction de l'antibiotique :

- 1 - Ampicilline .
- 2 - Aminosides .
- 3 - Chloramphénicol .
- 4 - Tétracycline .
- 5 - Colistine .

C - Interprétation en fonction de la nature des bactéries:

- 1 - Famille des Enterobacteriaceae.
- 2 - Famille des Pseudomonadaceae

III - DISCUSSION

A - Comparaison des résultats :

B - Conséquences pratiques :

CHAPITRE III

MECANISME D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES ASSOCIES.

I - RAPPEL DU MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

A - Pénétration des antibiotiques dans la bactérie :

B - Sites et mécanismes d'action :

- 1 - Antibiotiques agissant au cours de la synthèse de la paroi bactérienne.
- 2 - Antibiotiques provoquant une altération de la membrane cellulaire cytoplasmique.
- 3 - Antibiotiques agissant au niveau des ribosomes bactériens.
 - Aminosides .
 - Chloramphénicol .
 - Tétracyclines .

II - TENTATIVE D'EXPLICATION DE QUELQUES RESULTATS EXPERIMENTAUX : HYPOTHESES SUR LE MECANISME D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES ASSOCIES

A - Antagonismes :

- 1 - Antagonismes entre le Chloramphénicol et les Aminosides.
- 2 - Antagonismes observés dans les associations entre certains Aminosides.

B - Synergies :

- 1 - Associations à base de Colistine.
 - 2 - Association Chloramphénicol Colistine.
-

CHAPITRE I

ETAT ACTUEL DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DES BACILLES A GRAM-NEGATIF ISOLES EN MILIEU HOSPITALIER

Parmi les problèmes actuellement à l'ordre du jour en pathologie infectieuse, de nombreux travaux mettent l'accent sur celui posé par les bacilles à Gram négatif (16 - 180). Chaque année voit augmenter l'importance de ces bactéries, tout particulièrement dans le domaine de l'infection en milieu hospitalier (180 - 210 - 211). Certaines espèces, dont le rôle en pathologie apparaissait, il y a peu de temps encore, comme négligeable, constituent à l'heure actuelle une menace, du fait notamment de la multirésistance aux antibiotiques qu'elles manifestent volontiers (20 - 75 - 211).

Par les renseignements qu'il peut fournir au Clinicien, le Laboratoire de Bactériologie Médicale apporte une aide précieuse dans la lutte contre l'infection (211). En effet, au cours des infections sévères, l'isolement de la ou des bactéries responsables, et l'étude sur ces souches de l'activité des antibiotiques et des associations d'antibiotiques constituent un apport irremplaçable qui seul permet une antibiothérapie adaptée (48 - 52 - 90).

Pour illustrer ces considérations, nous nous proposons de rapporter les résultats d'une enquête concernant les infections dues aux bacilles à Gram négatif identifiés au Laboratoire de Bactériologie-Virologie du C.H.U. de Clermont-Ferrand durant l'année 1968. Nous étudierons ensuite la sensibilité aux antibiotiques de ces souches microbiennes avant d'en déduire un certain nombre de conclusions pratiques.

I - ORIGINE ET REPARTITION DES SOUCHES ETUDIEES :

Le tableau n° 1 montre quelles sont les origines, ainsi que la nature des bacilles à Gram négatif isolés au cours de l'année 1968 : nous avons groupé les germes en tenant compte de la nature du prélèvement qui a permis leur isolement.

Les différentes bactéries ont été réparties en familles, tribus et genres, suivant la classification la plus utilisée actuellement (81 - 129).

Comme on peut le constater, tous les bacilles à Gram négatif appartiennent à deux familles bactériennes seulement, celle des Enterobacteriaceae et celle des Pseudomonadaceae, (à l'exception toutefois de 6 souches de Brucella que nous avons écartées de notre étude).

Le nombre de souches (1 403) donne une première idée de l'importance du pouvoir pathogène de ces bactéries. Celui-ci ressort encore plus nettement lorsque l'on effectue une comparaison avec les autres bactéries isolées pendant la même période.

- Ainsi, pour les hémocultures, les 74 souches d'Enterobacteriaceae et de Pseudomonadaceae représentent 42 % de l'ensemble des germes responsables de septicémies ou de bactériémies. Les autres se répartissent de la façon suivante (tableau n° 2) :

Staphylocoques pathogènes	42
Streptocoques	45
Pneumocoques	3
Méningocoque	1
Brucella	6
Listeria monocytogenes	1
Welchia perfringens	1
Candida albicans	3

TABLEAU N° 2

Souches		Prélèvements Pathologiques					TOTAL		
Famille	Tribu	Genre	Sang	Selles	Pus - Liquides d'épanchements	Liquides Cé- phalo rachidiens		Urines	
Enterobacteriaceae 1224	Escherichieae	E. coli	20		58	4	279	361	
		E. coli entéro. path.		105				105	
	Escherichieae	Alcalescens Dispar					5	5	
		Shigella			6			6	
	Salmo- nelleae	Salmonella	33	124	2	1	3	163	
		Citrobacter			4		12	16	
	Klebsielleae	Klebsiella	5		13	1	82	101	
		Enterobacter	3		14	1	49	67	
	Proteae	Serratia	1		5		25	31	
		Proteus	6		59		289	354	
	Pseudomonadaceae 179	Proteae	Providencia			3		12	15
			Pseudomonas	3		52	1	93	149
Achromobacter				4		2	6		
		B 5 W	1		7		8	16	
Moraxella		2		2		1	5		
Alcaligenes				1	1		2		
Flavobacterium					1		1		
TOTAL			74	235	224	10	860	1403	

TABLEAU N° 1

- Pour les coprocultures, les 235 souches appartiennent seulement à 3 genres : *E. coli* entéropathogènes (dont le détail figure sur le tableau n° 3), *Salmonella* et *Shigella* (les 6 souches sont des *Shigella flexneri*). En dehors de ces Entérobactéries, le rôle des autres germes a été peu important (nous n'avons enregistré qu'une dizaine de gastroentérites infantiles pour lesquelles la responsabilité d'un Staphylocoque pathogène pouvait de façon valable être retenue).

- Les bacilles à Gram négatif isolés à partir de pus et de liquides d'épanchements (224 souches) représentent environ 45 % de l'ensemble des germes trouvés dans ces produits pathologiques (les bactéries les plus souvent en cause étant dans ce cas les Staphylocoques pathogènes qui représentent à eux seuls 30 % du total).

- Au cours de méningites purulentes, seulement dix fois le rôle d'un bacille à Gram négatif a pu être prouvé, ce qui constitue une fraction peu importante des bactéries responsables (moins de 20 %).

- Enfin il faut insister sur le fort contingent isolé par uroculture , les bacilles à Gram négatif étant responsables d'environ 90 % des infections urinaires (nous n'avons retenu que les souches microbiennes isolées à partir d'urines présentant une réaction cellulaire nette en relation avec une infection urinaire quasiment certaine).

DETAIL DE LA REPARTITION DES SOUCHES

I - <u>Salmonella</u> isolées dans des hémocultures : 33 souches		
S. typhi	:	3
S. paratyphi B	:	3
S. oranienburg	:	27
II - <u>Salmonella</u> isolées dans des coprocultures : 124 souches		
S. paratyphi B	:	2
S. brandenburg	:	2
S. panama	:	2
S. enteritidis	:	2
S. typhimurium	:	2
S. oranienburg	:	114
III - <u>Colibacilles Entéro-pathogènes</u> : 105 souches		
0111B4	: 5	086B7 : 4
055B5	: 4	0127B8 : 2
026B6	: 4	0128B12 : 9
		0119B14 : 63
		0125B15 : 7
		0126B16 : 7

TABLEAU N° 3

Tous ces nombres montrent bien quelle est l'importance des Enterobacteriaceae et des Pseudomonadaceae dans le déterminisme des processus infections en milieu hospitalier. Il faut également souligner que, dans un certain nombre de cas, (pus, coprocultures, urocultures) plusieurs germes ont été isolés du même prélèvement (parfois 2, plus rarement 3).

Notre étude objective aussi l'importance numérique de certaines espèces microbiennes (Colibacilles, Proteus, Pyocyaniques, germes de la tribu des Klebsiellae), ce qui ressort également d'autres études statistiques effectuées en milieu hospitalier (37 - 68 - 104 - 180).

Enfin, on ne peut manquer d'être frappé par le nombre inhabituellement élevé de souches de Salmonella que nous avons isolées. Le tableau n° 3 montre quelle est la répartition des différents sérotypes. Comme on peut le constater, la presque totalité des souches appartient à l'espèce

Salmonella oranienburg. Elle provient d'une importance épidémie hospitalière ayant affecté le Service de Pédiatrie durant l'année 1968 (142). Ce fait, qui explique l'importance du contingent de Salmonella, nous obligera ultérieurement à effectuer une correction lorsque nous aborderons l'étude de la sensibilité aux antibiotiques des bactéries du genre Salmonella..

II - SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DES ENTEROBACTERIACEAE ET DES PSEUDOMONADACEAE :

A - METHODE UTILISEE :

Depuis longtemps, la détermination de la sensibilité des germes aux antibiotiques est réalisée, en pratique quotidienne, par la méthode de diffusion en gélose, à partir de disques imprégnés d'antibiotiques (48). Il existe, certes, des méthodes plus précises de détermination de la Concentration Minima Inhibitrice, mais elles sont plus longues à mettre en oeuvre, ce qui empêche la plupart du temps, leur utilisation en pratique courante (48).

Pour réaliser cet antibiogramme, nous utilisons des " Sensi-disques " B-D Mérieux. La connaissance des caractères morphologiques et tinctoriaux de chaque souche testée nous permet de n'utiliser chaque fois qu'un nombre limité de disques (3). De plus, l'existence de phénomènes de sensibilité et de résistance croisées entre certains antibiotiques de même groupe autorise à n'employer, pour chaque groupe, que l'antibiotique considéré comme le plus actif et utilisable par voie générale. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce problème ultérieurement, notamment lors de l'étude de la résistance bactérienne et lors de l'étude des associations d'antibiotiques. Actuellement, on peut grouper les antibiotiques en utilisant plusieurs critères (123 - 161), en particulier la composition chimique (205), l'origine (123), le spectre antibactérien, le mécanisme d'action. Parmi les différentes "familles" d'antibiotiques, un certain nombre ne manifestent que très rarement une activité antibactérienne sur les Enterobacteriaceae et les Pseudomonadaceae (en particulier les Macrolides et les Synergistines) (161). Par ailleurs, dans la famille des Bétalactamines, une partie seulement des antibiotiques possède un pouvoir antibactérien sur les germes appartenant à ces deux familles bactériennes.

Pour toutes ces raisons, lorsque nous pratiquons un antibiogramme pour une Entérobactérie ou pour un germe de la famille des Pseudomonadaceae, nous n'utilisons que les 11 substances antibiotiques suivantes, réparties selon la classification la plus souvent utilisée (161 - 173).

<u>FAMILLE</u>	<u>ANTIBIOTIQUES UTILISES</u>
Bétalactamines	Ampicilline (Am) Céphaloridine (Cd)
Oligosaccharides (aminoglucosides)	Streptomycine (S) Kanamycine (K) Gentamycine (G)
Antibiotiques à structure d'acides aminés	Chloramphénicol (C)
Tétracyclines	Déméthylchlortétracycline (T)
Polypeptidiques surfactifs	Colistine (Co)
Antibiotiques de synthèse	Nitrofuranes (Fd) Acide Nalidixique (Na) Nitrohydroxyquinoléine (Ni)

TABLEAU N°4

Ainsi réalisé, l'antibiogramme constitue, en dépit de ses imperfections, un élément d'orientation précieux pour le Clinicien. Il faut toutefois insister sur le fait qu'il ne donne que des renseignements qualitatifs, concernant uniquement l'action bactériostatique des antibiotiques, renseignements qui présentent dans l'ensemble une assez bonne corrélation avec les résultats observés en clinique (48). Dans un nombre limité de cas, il est toutefois indispensable de fournir au thérapeute des données plus précises concernant l'action antibactérienne des antibiotiques (48 - 90) ; c'est alors que l'on doit mettre en oeuvre des techniques plus fidèles, plus sensibles, qui permettent la détermination, pour une souche bactérienne donnée, de la Concentration Minima Inhibitrice et de la Concentration Minima Bactéricide. Un procédé plus récent et séduisant qui utilise le phénomène de

Penso et Ortali a été proposé (174) : c'est l'antibiophagogramme qui consiste à étudier la sensibilité aux antibiotiques d'une souche microbienne en présence d'un bactériophage, ce qui augmente la sensibilité de la réponse. Il ne semble pas avoir beaucoup été utilisé, tout au moins jusqu'ici.

B - RESULTATS :

Afin de rendre plus facile l'interprétation de nos résultats, nous les envisagerons successivement sous deux aspects complémentaires, d'une part celui de la sensibilité aux antibiotiques des espèces appartenant aux familles des Enterobacteriaceae et des Pseudomonadaceae, d'autre part celui du spectre d'activité bactériostatique des 11 antibiotiques utilisés sur notre éventail de bactéries.

Avant d'aborder ces différents problèmes, une mise au point est indispensable. Pour certaines espèces (Alcalescens dispar, Shigella, Citrobacter, Providencia), le nombre de souches sur lesquelles nous avons pu travailler est insuffisant pour en tirer des conclusions générales quant à la sensibilité de ces espèces aux antibiotiques. Nous avons néanmoins fait figurer les résultats concernant ces germes à côté de ceux concernant les espèces pour lesquelles le nombre de souches est suffisant pour rendre inutile toute extrapolation. De même, dans la famille des Pseudomonadaceae, les germes autres que les Pseudomonas sont peu nombreux. Aussi, pour pouvoir quand même donner une idée de la sensibilité aux antibiotiques de ces bactéries les avons-nous classées en deux groupes, à côté des Pseudomonas : dans le premier figurent à la fois les B5W et les Moraxella (germes très proches les uns des autres) (38) ; dans le second, toutes les Pseudomonadaceae (y compris les B 5 W - et les Moraxella) à l'exclusion des Pseudomonas.

Enfin, le nombre très important de souches de Salmonella oranienburg que nous avons isolées a rendu nécessaire une correction de nos résultats : en effet, la souche de Salmonella oranienburg à l'origine de l'épidémie intra-hospitalière que nous avons rapportée (142) présente une multi-résistance aux antibiotiques ; au début de l'épidémie, quelques souches étaient sensibles aux Céphalosporines ; rapidement est apparue une résistance à ces antibiotiques ; plus récemment ont été isolées des souches résistantes à l'Acide Nalidixique ; par ailleurs, depuis le début de l'épidémie, le germe est résistant à l'Ampicilline, la Streptomycine, la Kanamycine, le Chloramphénicol, la Tétracycline.

Cette multirésistance massive, jointe au nombre important de souches, fausse évidemment l'appréciation générale de la sensibilité aux antibiotiques des Salmonella ; aussi, pour éviter une surestimation de la résistance de ces bactéries avons-nous distingué deux groupes : Salmonella I qui représente l'ensemble des souches de Salmonella (163 souches) et Salmonella II où l'on trouve tous les sérotypes de Salmonella à l'exclusion de Salmonella oranienburg (détail tableau n° 3).

1 - Sensibilité aux antibiotiques des principales espèces appartenant aux familles des Enterobacteriaceae et des Pseudomonadaceae :

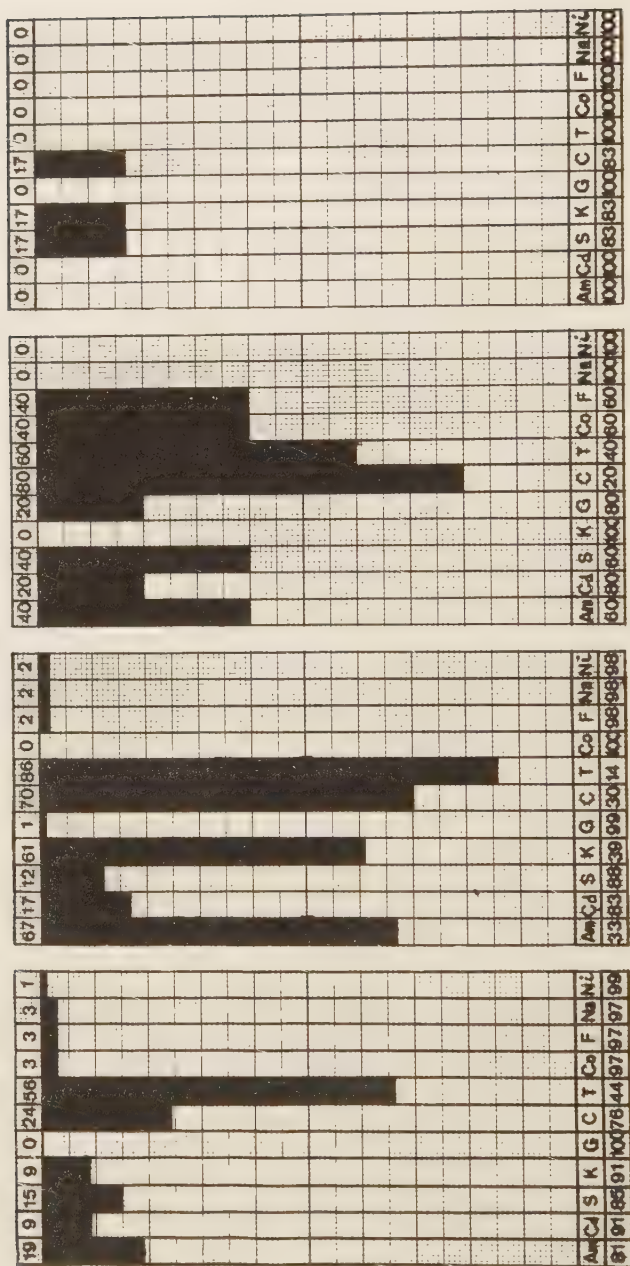
L'ensemble de nos résultats figure sur les graphiques n° I, II, III, IV et V. Les germes y sont classés par espèces, groupées en tribus et familles. Pour chaque espèce le graphique représente le pourcentage de souches sensibles et résistantes à chacun des 11 antibiotiques : la partie claire de chaque colonne représente le pourcentage de souches sensibles (qui est inscrit à la partie inférieure, au-dessous de l'abréviation correspondant à l'antibiotique) ; la partie sombre de chaque colonne représente le pourcentage de souches résistantes (qui est inscrit immédiatement au-dessus). Pour symboliser le nom des différents antibiotiques, nous avons utilisé les abréviations qui figurent sur le tableau n° 4.

Sans entrer dans le détail de la discussion que nous aborderons ultérieurement, on peut faire un certain nombre de constatations :

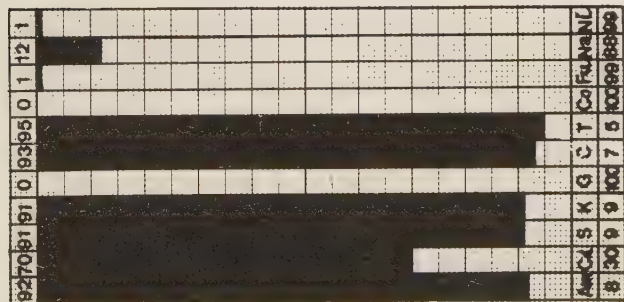
- Le graphique n° I fait apparaître la plus grande résistance des Colibacilles Entéro-pathogènes, comparative-ment aux autres Colibacilles (36 - 83 - 204 - 219). Ceci est particulièrement net pour certains antibiotiques : Ampicilline, Kanamycine, Chloramphénicol et Tétracycline. Il faut également signaler la grande sensibilité des Shigella (87 - 161 - 200) ; enfin on ne peut valablement tirer des conclusions formelles relatives à la sensibilité des Alcalescens dispar, étant donné le trop petit nombre de souches testées.

- Le graphique n° II permet de justifier la répartition en deux groupes que nous avons choisie pour les Salmonella.

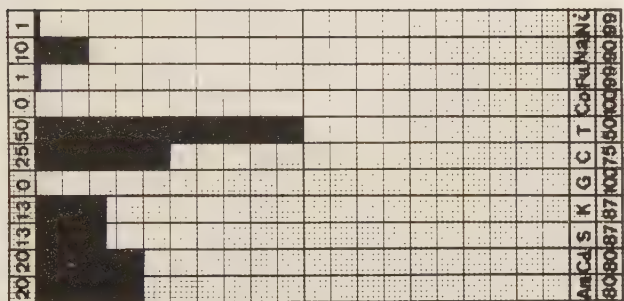
GRAPHIQUE N° I



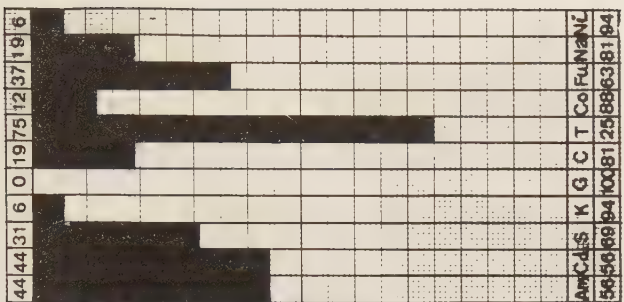
GRAPHIQUE N° II



SALMONELLA I

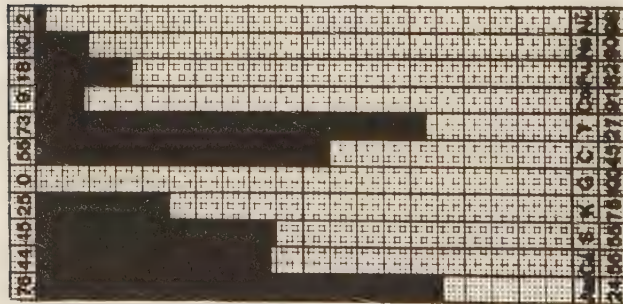


SALMONELLA !!

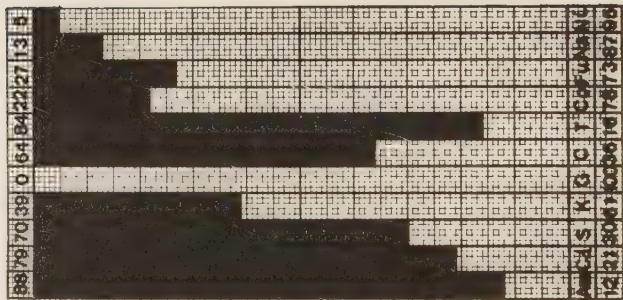


CITROBACTER

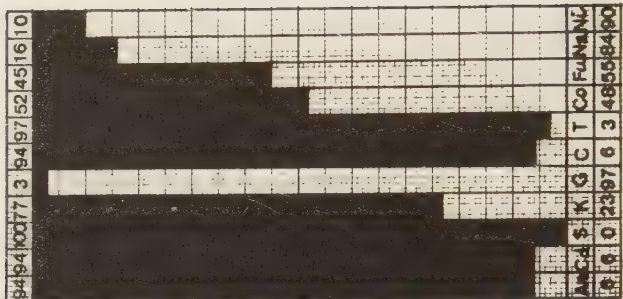
GRAPHIQUE N° III



KLEBSIELLA

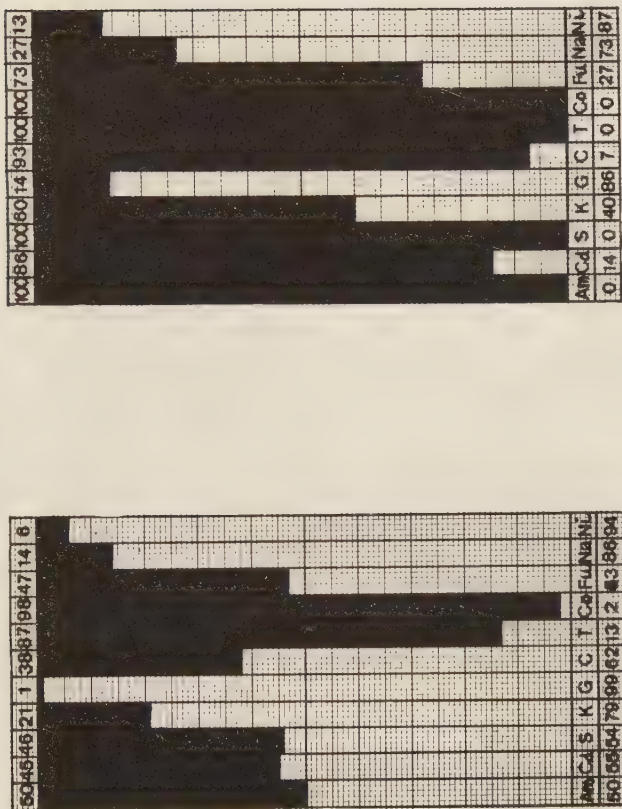


ENTEROBACTER

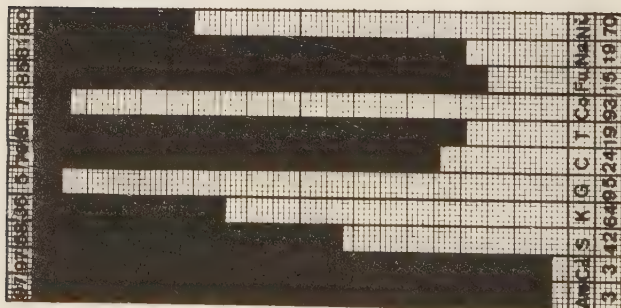


SERRATIA

GRAPHIQUE N° IV



GRAPHIQUE N° V



En effet, l'étude globale de leur sensibilité (*Salmonella* I) fait apparaître une multirésistance, sauf à l'égard de la Gentamycine, de la Colistine et des trois antibiotiques de synthèse. Par contre, la sensibilité des autres sérotypes (*Salmonella* II) est proche de celle des *Salmonella* à l'heure actuelle, telle qu'elle ressort de différentes publications (36 - 68 - 72 - 161), notamment à l'égard de certains antibiotiques (Ampicilline, Céphalosporines, Streptomycine, Kanamycine et surtout Chloramphénicol). On peut également constater que les *Citrobacter* possèdent encore une assez bonne sensibilité aux antibiotiques (76 - 82).

- Les germes de la tribu des Klebsielleae (graphique n° III) constituent actuellement un sujet très étudié, tant en ce qui concerne leur classification que leur sensibilité aux antibiotiques (15 - 77). Nos résultats confirment que seuls quelques antibiotiques sont actifs sur ces germes, et tout particulièrement sur les *Enterobacter* et les *Serratia* (15 - 35 - 59 - 77 - 133). Si l'on exclut les antibiotiques de synthèse, dont les indications sont limitées, seuls deux antibiotiques manifestent une activité antibactérienne assez constante, la Colistine (37 - 104 - 202), (mais plus de la moitié des souches lui sont résistantes) (68), et surtout la Gentamycine (seulement 3 % de souches résistantes) (37).

- Les *Proteae* (graphique n° IV) présentent, dans l'ensemble, une faible sensibilité vis-à-vis de la majorité des antibiotiques (189 - 199). Ce caractère est surtout marqué pour les *Providencia* qui apparaissent nettement comme les germes les plus résistants (76 - 82). On remarquera aussi la résistance constante à la Colistine de toutes ces bactéries, résistance qui est connue depuis longtemps (29 - 202).

- Le graphique n° V illustre bien le danger que constitue, à l'heure actuelle, l'augmentation de fréquence des infections à *Pyocyaniques* en milieu hospitalier (31 - 180 - 185). A l'exception de la Gentamycine (13 - 31 - 37 - 64) et de la Colistine (104 - 125), et, à un degré moindre, de la Kanamycine et de la Nitrohydroxyquinoléine (dont l'utilisation est d'ailleurs limitée aux infections urinaires), les autres antibiotiques n'ont qu'une activité antibactérienne très restreinte, voir même inexistante sur ces bactéries (167).

Les autres *Pseudomonadaceae* sont par contre encore sensibles à tous les antibiotiques sauf aux Céphalosporines et à la Streptomycine. Il est à souligner que le groupe B5W-Moraxella, dont la fréquence en milieu hospitalier

est en augmentation (16) conserve encore, à l'heure actuelle, une assez bonne sensibilité aux antibiotiques, peu différente de celle de l'ensemble des Pseudomonadaceae, à l'exclusion des Pseudomonas.

En résumé, cette rapide analyse nous permet de dégager un certain nombre d'espèces qui, outre leur faible sensibilité aux antibiotiques, ont également en commun le redoutable privilège d'être parmi les germes responsables de "l'hospitalisme infectieux" (210), en particulier les Colibacilles Entéro-pathogènes, certaines Salmonella, les Enterobacter-Serratia, les Proteus-Providencia et les Pseudomonas. Il est d'ailleurs certain que la résistance aux antibiotiques de ces bactéries explique en grande partie leur fréquence en milieu hospitalier (75 - 104). Nous y reviendrons.

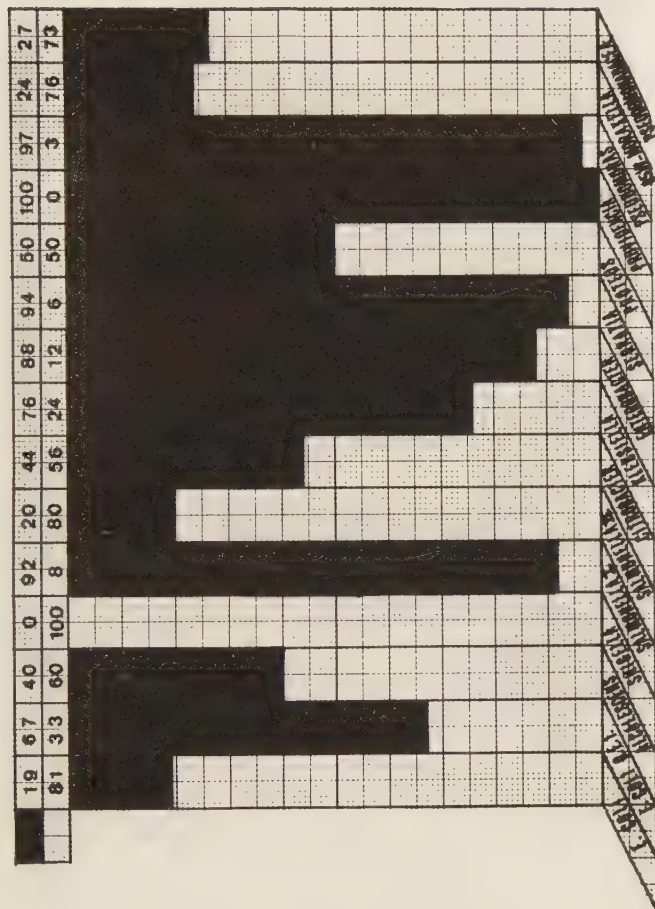
2 - Spectre d'activité bactériostatique des antibiotiques sur les bacilles à Gram négatif

Les spectres d'activité des 11 antibiotiques que nous avons étudiés sont schématisés sur les graphiques n° VI à XVI. Les bactéries y sont groupées comme au paragraphe précédent, (le nom des différentes espèces figure au-dessous de la colonne qui leur est réservée). Dans chaque colonne, tout comme précédemment, la partie claire représente le pourcentage des souches sensibles, la partie sombre celui des souches résistantes. Pour plus de clarté, les pourcentages respectifs des souches sensibles et résistantes sont inscrits à la partie supérieure des colonnes (le nombre du bas pour les souches sensibles, celui du haut pour les souches résistantes).

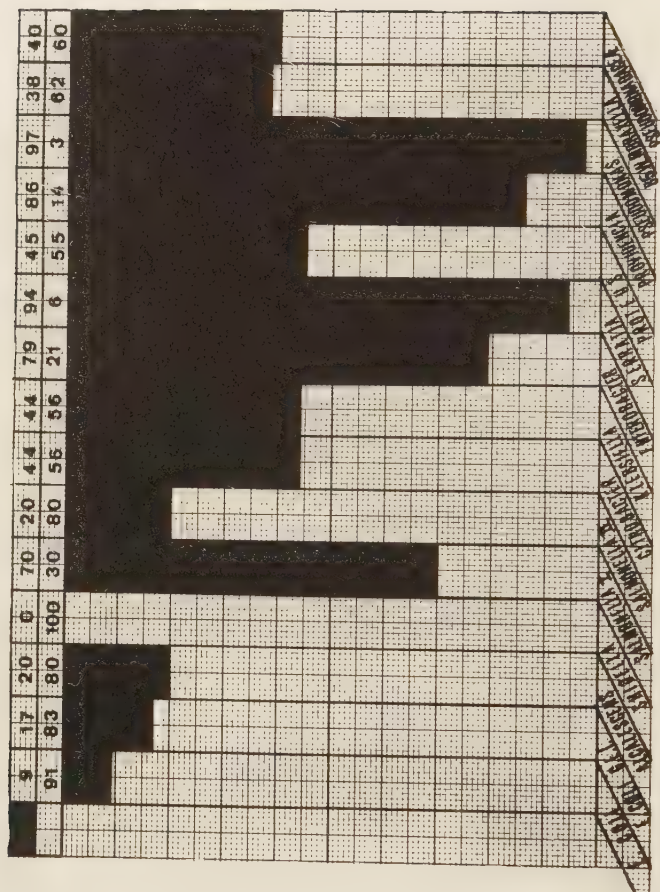
Nous étudierons ces graphiques en groupant les antibiotiques par familles.

- Famille des Bétalactamines (53) : dans l'ensemble, l'activité bactériostatique des Céphalosporines sur les bacilles à Gram négatif est supérieure à celle de l'Ampicilline, en particulier sur les Colibacilles Entéropathogènes et les Salmonella du groupe I. L'activité des deux antibiotiques est égale sur les Shigella, les Salmonella du groupe II, les Citrobacter, les Serratia et les Pseudomonas. Enfin, l'Ampicilline semble légèrement supérieure aux Céphalosporines sur les Pseudomonadaceae autres que les Pseudomonas, surtout sur le groupe B5W-Moraxella. Il faut toutefois souligner le fort pourcentage de souches résistantes de tous les

GRAPHIQUE N° VI

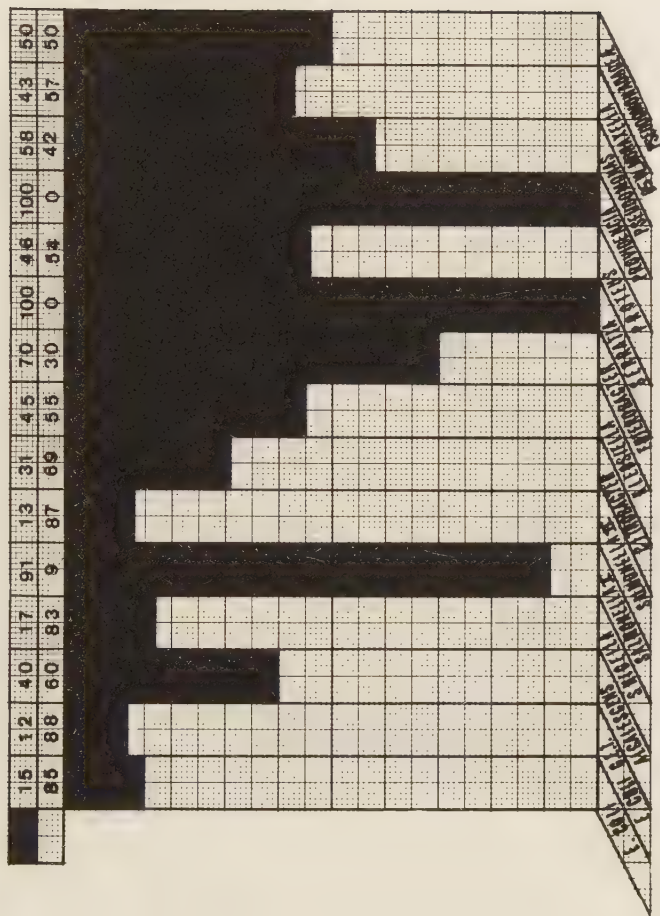


GRAPHIQUE N° VII



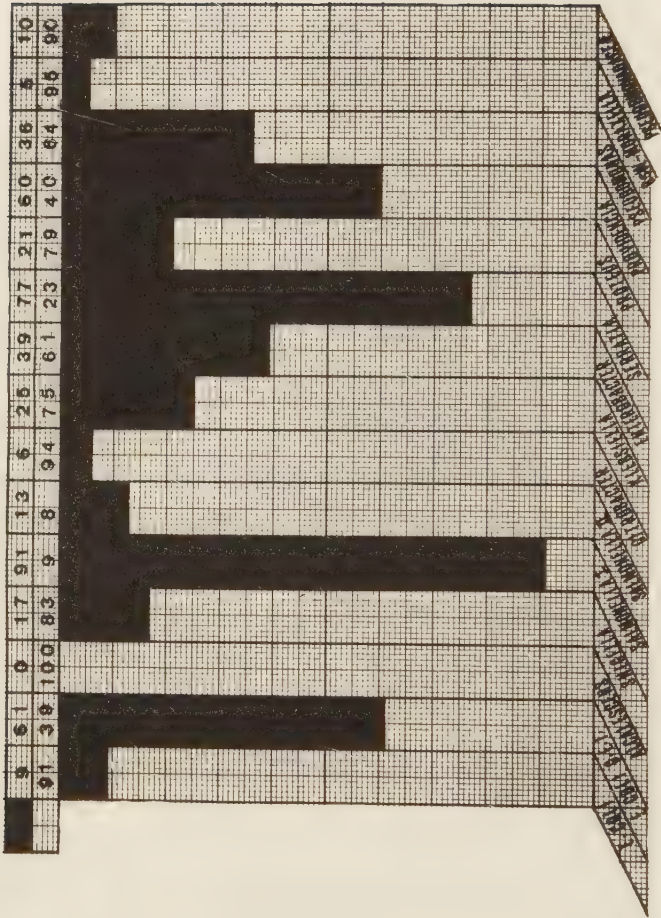
SPECTRE D'ACTIVITE BACTERIOSTATIQUE DES CEPHALOSPORINES

GRAPHIQUE N° VIII



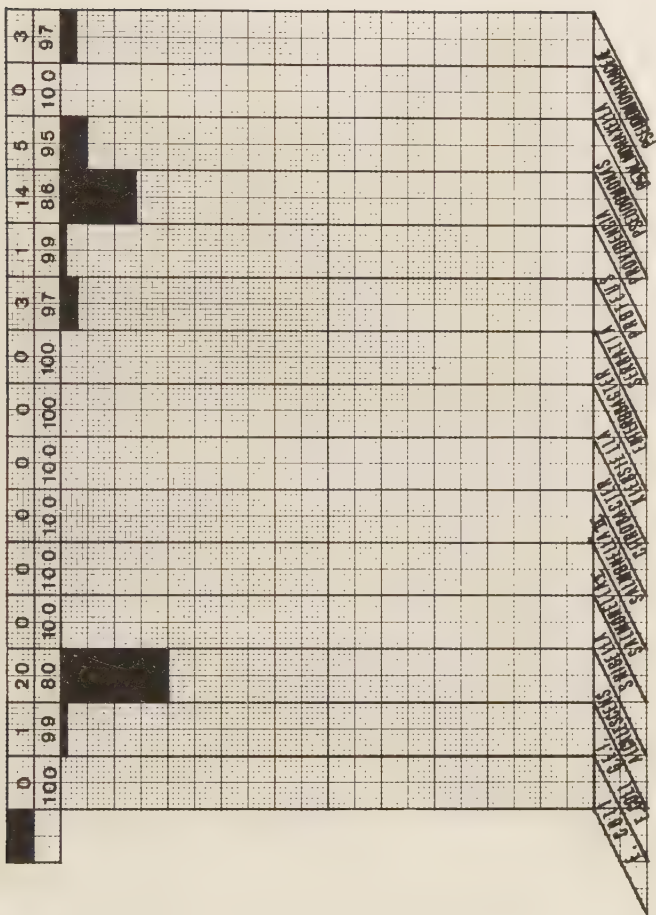
SPECTRE D'ACTIVITE BACTERIOSTATIQUE DE LA STREPTOMYCINE

GRAPHIQUE N° IX



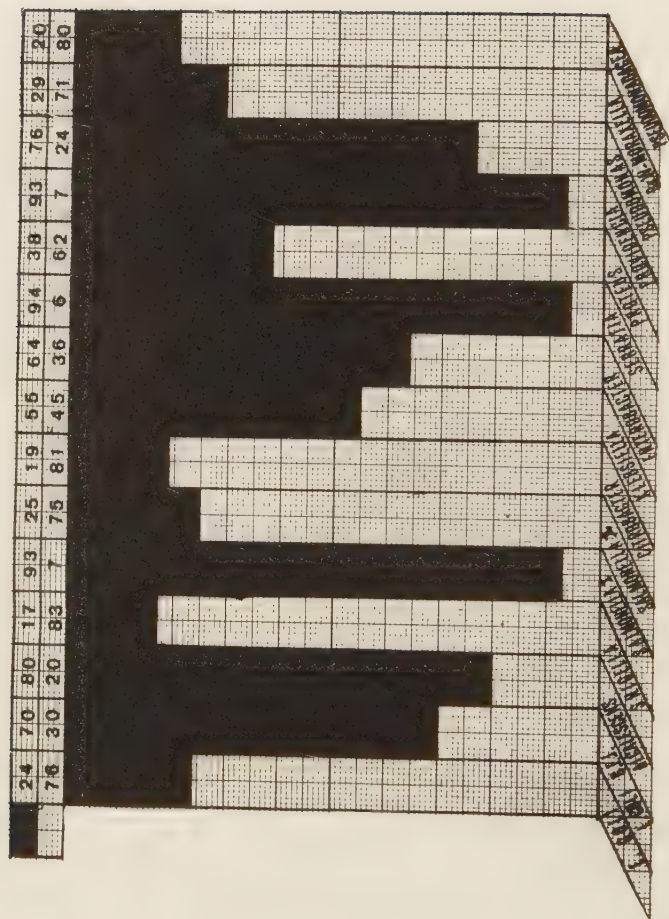
SPECTRE D'ACTIVITE BACTERIOSTATIQUE DE LA KANAMYCINE

GRAPHIQUE N° X



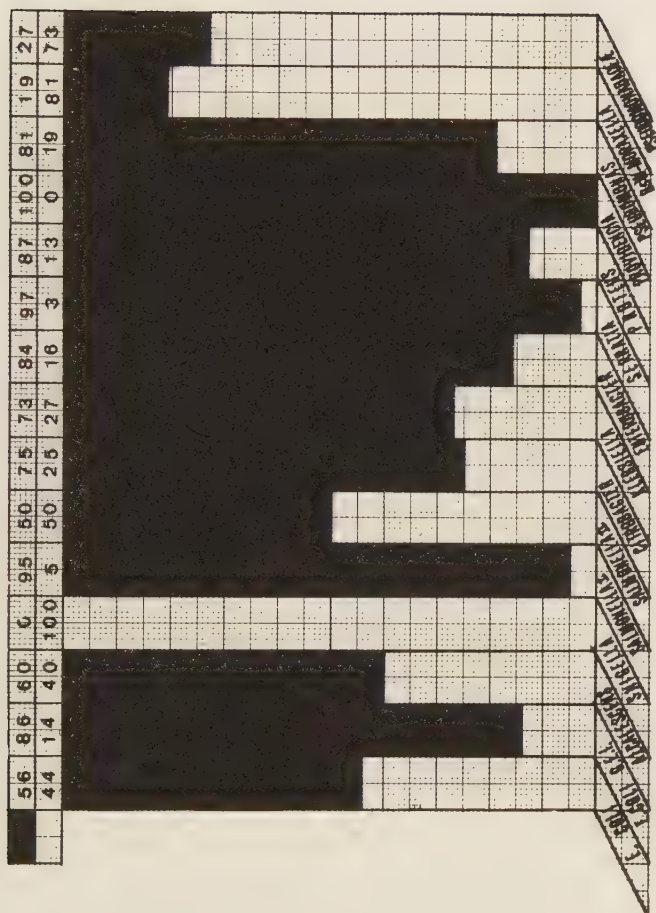
SPECTRE D'ACTIVITE BACTERIOSTATIQUE DE LA GENTAMYCINE

GRAPHIQUE N° XI



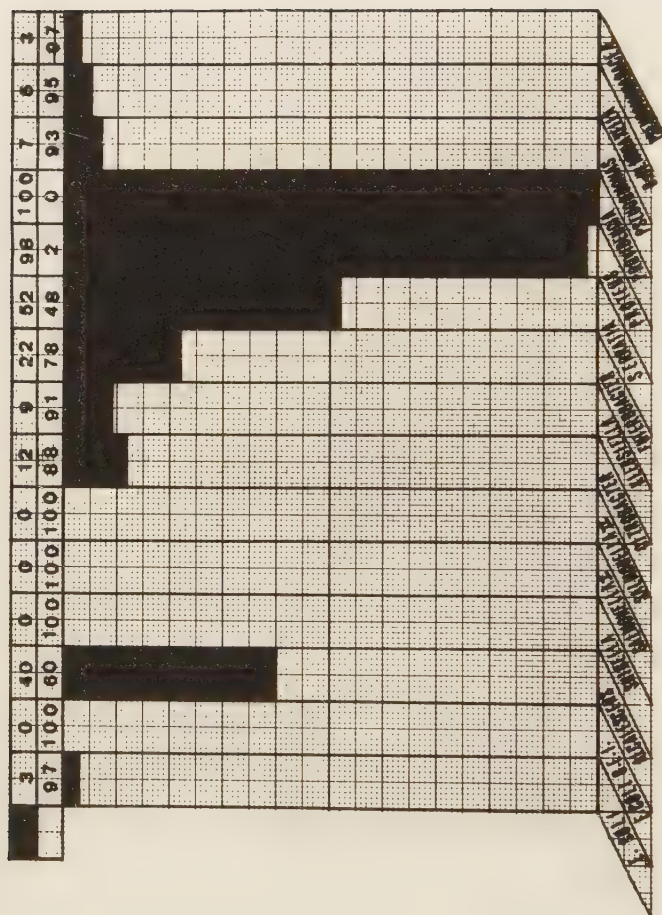
SPECTRE D'ACTIVITE BACTERIOSTATIQUE DU CHLORAMPHENICOL

GRAPHIQUE N° XII



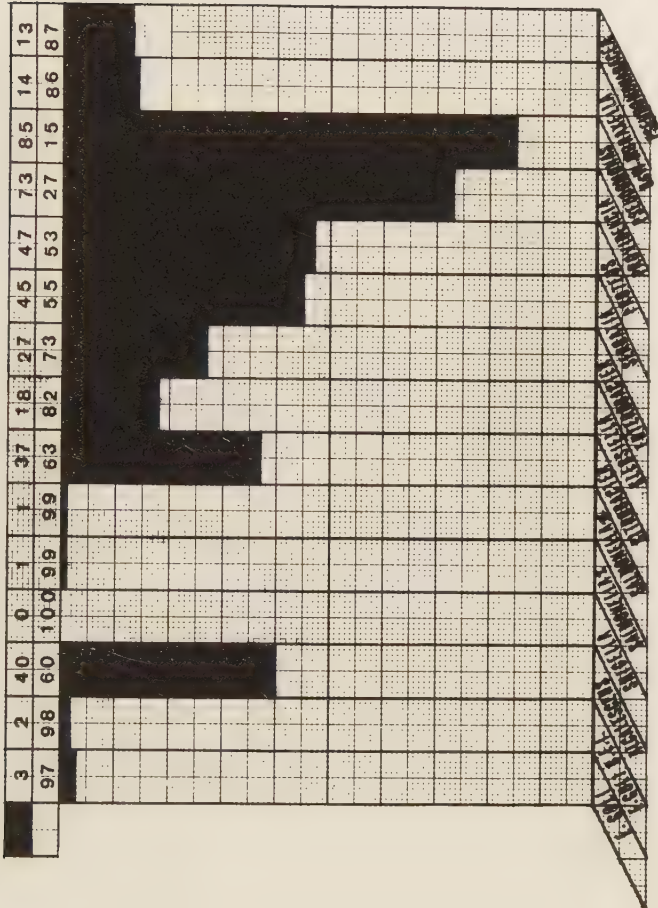
SPECTRE D'ACTIVITE BACTERIOSTATIQUE DE LA TETRACYCLINE

GRAPHIQUE N° XIII



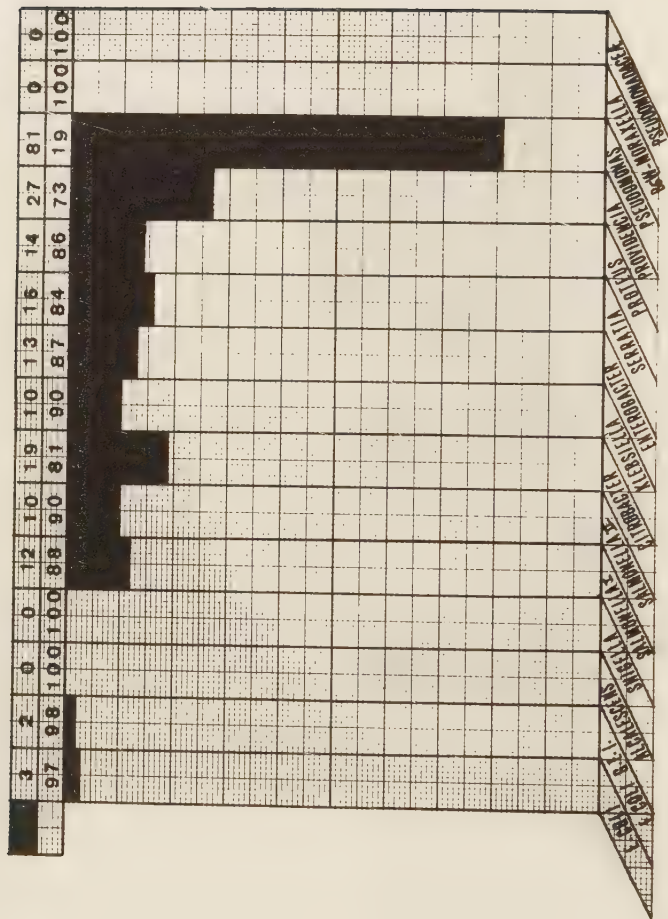
SPECTRE D'ACTIVITE BACTERIOSTATIQUE DE LA COLISTINE

GRAPHIQUE N° XIV



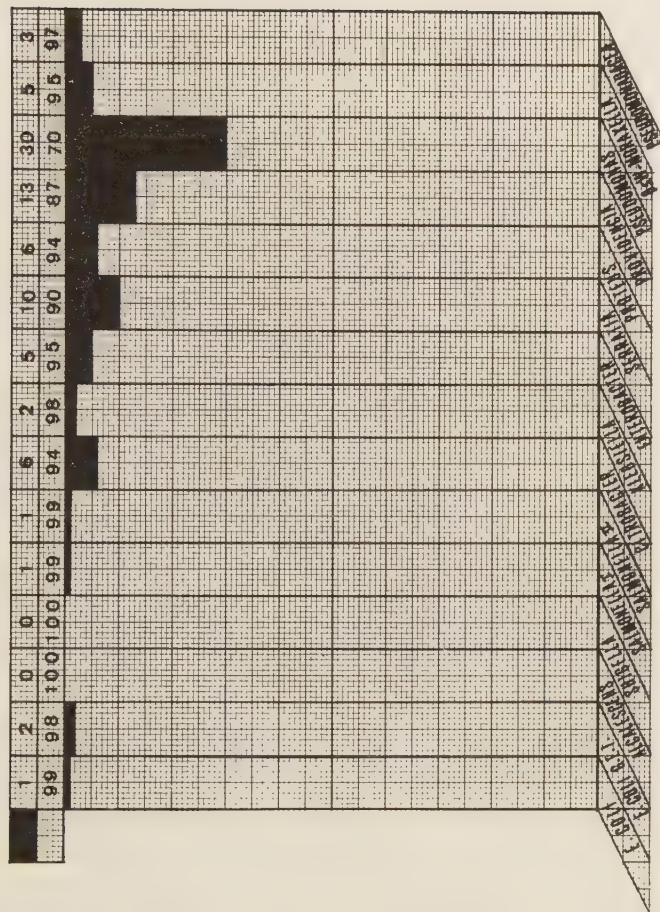
SPECTRE D'ACTIVITE BACTERIOSTATIQUE DES NITROFURANES

GRAPHIQUE N° XV



SPECTRE D'ACTIVITE BACTERIOSTATIQUE DE L'ACIDE NALIDIXIQUE

GRAPHIQUE N° XVI



SPECTRE D'ACTIVITE BACTERIOSTATIQUE DE LA NITROHYDROXYQUINOLINE

bacilles à Gram négatif, à l'exception des *Shigella*.

- Famille des Aminosides : nous trouvons ici confirmation d'un fait sur lequel nous aurons l'occasion de revenir au moment de l'étude de la résistance bactérienne : bien que ces antibiotiques présentent entre eux un grand nombre de similitudes concernant notamment leur structure chimique et leur mécanisme d'action, il n'existe pas, à l'intérieur de ce groupe, de résistance croisée absolue (37 - 71 - 161). A ce titre, c'est pour la Streptomycine que nous trouvons le plus fort pourcentage de souches résistances ; la Kanamycine présente un spectre d'activité bactériostatique intéressant (147), sauf sur les Colibacilles entéropathogènes, les *Salmonella* I, les *Serratia* et les *Providencia*. Quant à la Gentamycine, elle se signale par une activité très remarquable sur toutes les espèces, même les plus résistantes (6 - 112 - 116 - 154) : le pourcentage de souches résistantes n'excède jamais 5 % sauf pour les *Providencia* (76) qui, nous l'avons souligné, apparaissent de beaucoup comme les bactéries les plus résistantes. Bien plus, malgré le nombre important de souches étudiées, nous n'avons trouvé aucune bactérie résistante à la Gentamycine parmi les Colibacilles (pour les Colibacilles Entéropathogènes 1 % seulement), les *Shigella*, les *Salmonella*, les *Citrobacter*, les *Klebsiella*, les *Enterobacter* et les B5W-Moraxella. La très forte activité antibactérienne de la Gentamycine sur les bacilles à Gram négatif (37) nous apparaît comme l'un des résultats les plus frappants de notre étude. Nous verrons quelles conséquences en découlent dans le domaine de l'antiothérapie.

- Chloramphénicol et Tétracyclines. Bien que ces antibiotiques appartiennent à des familles différentes (161) nous les avons rapprochés pour en étudier les résultats, en raison notamment du fait qu'ils ne manifestent, en général, qu'une activité bactériostatique, le nombre de souches pour lesquelles on observe un effet bactéricide étant limité. On est d'emblée frappé par l'importance de la résistance à ces antibiotiques, surtout à la Tétracycline qui ne paraît active que sur les *Shigella* et les *Pseudomonadaceae* (à l'exclusion des *Pseudomonas*). L'étude du spectre du Chloramphénicol confirme l'activité restreinte de cet antibiotique sur les Colibacilles entéropathogènes (204), les *Salmonella* du groupe I (dont nous avons relaté l'origine), les bactéries de la tribu des *Klebsiellae* (77), les *Providencia* (82) et les *Pseudomonas* (140).

- Colistine : cet antibiotique qui a constitué, il y a quelques années, un apport décisif dans la thérapeutique des infections à bacilles à Gram négatif (65 - 139), conserve encore, à l'heure actuelle, une activité antibactérienne très marquée sur ces germes (202), en dehors toutefois de ceux de la tribu des Proteae qui ont toujours manifesté une résistance pratiquement absolue à son égard (29 - 47 - 65 - 202). A cette exception près, le pourcentage de souches résistantes est très faible, de l'ordre de celui que nous avons observé avec la Gentamycine.

- Antibiotiques de synthèse : la comparaison de leur spectre d'activité antibactérienne fait ressortir des différences notables ; on peut remarquer que le pourcentage de souches résistantes est très faible pour la Nitrohydroxyquinoléine, plus important pour l'Acide Nalidixique et surtout les Nitrofuranes. Seule la Nitrohydroxyquinoléine possède une action intéressante sur les Pseudomonas. Dans l'ensemble cependant, les souches résistantes sont peu nombreuses.

Pour terminer, il faut expliquer une particularité que nous avons déjà mentionnée : en étudiant les schémas donnant le spectre d'activité bactériostatique de certains antibiotiques, on pourrait, à juste titre, s'étonner du pourcentage apparemment important de souches résistantes parmi les Alcalescens dispar : ceci est particulièrement frappant pour des antibiotiques aussi remarquables que la Gentamycine et la Colistine (qui possèdent d'ailleurs une activité très marquée sur les Colibacilles dont les Alcalescens sont très proches (38) ; c'est pourquoi il nous a paru utile de rappeler que, dans le lot de germes qui a servi de base à notre étude, certaines espèces ne sont représentées que par quelques souches (5 pour les Alcalescens dispar) ; nous ne les avons faites figurer sur nos schémas que "pour mémoire", en nous interdisant toute extrapolation abusive quant à la sensibilité générale de l'espèce.

III - DISCUSSION

De nombreux travaux, consacrés aux infections dues aux bacilles à Gram négatif, ont mis l'accent sur les différents aspects du problème que nous allons rappeler brièvement. Pour compléter le tableau des conséquences pratiques que ces notions impliquent dans le domaine de l'antibiothérapie, il nous est apparu comme indispensable de résumer de façon succincte les connaissances actuelles concernant les phénomènes de résistance bactérienne. C'est pourquoi

notre discussion portera sur les points suivants :

- Facteurs intervenant dans d'augmentation de fréquence de ces infections.
- Rôle pathogène des différentes espèces.
- Sensibilité aux antibiotiques.
- Résistance bactérienne.

A - FACTEURS DETERMINANT L'AUGMENTATION DE FREQUENCE DE CES INFECTIONS :

Depuis une vingtaine d'années, s'est produit un véritable bouleversement de la répartition des bactéries et de leur incidence en pathologie infectieuse. C'est surtout en milieu hospitalier que cette évolution a été la plus sensible ; elle justifie, par ses conséquences, les inquiétudes qui se sont exprimées lors du premier Colloque Européen sur l'Hospitalisme.

Les causes d'un tel changement sont multiples. Certaines sont à mettre en exergue (125).

1 - L'antibiothérapie, "arme à double tranchant" selon l'expression du Professeur Mollaret (145) : appliquée souvent de façon massive et prolongée, elle entraîne un déséquilibre de la flore microbienne et, par suppression de la concurrence, la prolifération de souches bactériennes résistantes (20).

2 - Le développement et le perfectionnement des techniques de réanimation :

Elles permettent actuellement la survie d'un plus grand nombre de sujets fragiles, débilisés, possédant des défenses limitées contre l'infection dont ils constituent le terrain de prédilection. C'est ce qui explique l'acuité toute particulière du problème de l'infection nosocomiale dans les services de Pédiatrie (et surtout de prématurés) et dans les services de Réanimation (115 - 210).

3 - Enfin, la multiplication des manoeuvres et des explorations instrumentales constitue sans doute

un facteur prépondérant (211) ; la fréquence croissante des septicémies veineuses d'inoculation (131) en est la preuve irréfutable.

Pour obtenir une prophylaxie efficace de l'infection hospitalière, des mesures énergiques sont indispensables. Elles ont été schématisées par Vic - Dupont et Montsallier de la façon suivante (210) : en premier lieu vient l'éradication des facteurs aggravants de l'hospitalisme, ce qui implique la lutte contre le surpeuplement hospitalier, contre l'insuffisance des locaux, contre le manque de personnel et contre l'insuffisance ou la vétusté du matériel ; en second lieu, un certain nombre de mesures sont susceptibles de limiter la surinfection, en particulier la désinfection des locaux et du matériel, l'hygiène du malade et du personnel médical et infirmier, la limitation des visites, l'asepsie des gestes médico-chirurgicaux (aspiration trachéales, perfusions veineuses, cathétérismes etc...) et surtout l'usage rationnel des antibiotiques ; enfin, dans certains cas doivent être mises en jeu des méthodes d'isolement destinées d'une part aux sujets très contagieux, d'autre part à ceux qui sont hautement réceptifs à l'infection.

En raison de la complexité de tous ces problèmes, et pour obtenir une permanence et une coordination de tous les efforts on doit envisager la création " de commissions de lutte contre l'infection hospitalière, notamment à l'échelon du C.H.U. " (210).

B - LES INFECTIONS A BACILLES A GRAM NEGATIF. ROLE DES DIFFERENTES ESPECES :

Si l'on constate des différences parfois nettes d'une statistique à l'autre, dans l'estimation de l'importance respective des différentes espèces, une même tendance semble cependant s'extérioriser. Les germes appartenant aux familles des Enterobacteriaceae et des Pseudomonadaceae jouent un rôle prépondérant, à côté des Staphylocoques pathogènes, et à un degré moindre, des Candida.

Dans les enquêtes analogues à celle que nous rapportons, il convient de faire la distinction entre les " microbes de l'hospitalisme " et les germes isolés à l'hôpital et provenant d'infections ayant précédé l'hospitalisation et l'ayant même, dans bien des cas, rendue nécessaire. Faire

la part de ce qui revient à l'hospitalisme exclusivement n'est pas toujours chose facile, en dehors des cas évidents comme l'épidémie à *Salmonella oranienburg* dont nous avons déjà fait mention. Bien plus, cette distinction peut même apparaître comme assez artificielle, étant donné l'existence, entre l'hôpital et le secteur extra-hospitalier, d'un double courant d'échanges :

- d'une part, des espèces microbinennes provenant de l'extérieur sont susceptibles, à la suite de circonstances que nous avons rappelées, de déclencher des épidémies intra-hospitalière : un bon exemple en est fourni par les infections à *Salmonella* : de nombreux sérotypes hautement résistants sont actuellement connus (129), souvent à l'origine de redoutables épidémies hospitalières (195), comme *Salmonella derby* (159), *Salmonella newport* (1 - 141), *Salmonella oranienburg* (142) *Salmonella panama* (138), *Salmonella typhimurium* (32 - 187) ; cette situation prend même possible une éventualité redoutable : l'intervention, dans le déclenchement d'épidémies hospitalières, des sérotypes de *Salmonella* agents de la Dothiénentérie, d'autant que de telles épidémies affectent périodiquement les collectivités (72 - 86 - 120).

- d'autre part, de façon certaine (bien qu'il soit difficile d'en apprécier l'importance), l'"exportation de germes" à l'extérieur de l'hôpital, dont la responsabilité incombe en premier chef aux porteurs de germes, contribue à modifier, peu à peu, les populations microbiennes extra-hospitalières, tant en ce qui concerne l'importance des différentes espèces que leur sensibilité aux antibiotiques.

Il n'entre pas dans notre propos d'entreprendre la description clinique des différentes localisations infectieuses dues aux bacilles à Gram négatif, mais simplement d'en rappeler les principales et de mettre l'accent sur leur extrême polymorphisme ainsi que sur la diversité des espèces microbiennes impliquées.

1 - Septicémies :

L'importance des bacilles à Gram négatif ne cesse de croître dans ce domaine (22 - 100 - 149 - 180). Toutes les espèces peuvent être en cause, mais surtout les *Colibacilles* (14 - 33), les *Proteus* (199), les *Klebsiella*

(60 - 77), les Enterobacter (17 - 103), les Serratia (98 - 133), les Pyocyaniques (7 - 130 - 208); plus récemment, on a insisté sur le rôle des Alcaligenes (121). Certaines espèces enfin sont rarement à l'origine de septicémies, comme les Salmonella, avec des exceptions toutefois comme dans l'épidémie due à Salmonella oranienburg au cours de laquelle nous avons observé 20 % de formes septicémiques (142), et les Flavobacterium (165).

Sur le plan étiologique, le terrain joue un rôle prédominant (210) ce qui explique la fréquence élevée de ces infections chez le prématuré (33 - 146 - 178), le nouveau-né (7 - 137), les sujets hospitalisés dans les Services de réanimation (115). Enfin, l'intervention de manoeuvres instrumentales, en particulier la mise en place de cathétérismes intraveineux a, incontestablement, une responsabilité très grande (125 - 131 - 183 - 210 - 211).

Sur le plan évolutif, nous ne ferons que rappeler la gravité de ces septicémies, liées à la virulence de certaines espèces, au terrain (137) et surtout à la résistance de ces germes aux antibiotiques. On a également signalé la fréquence avec laquelle survient un choc endotoxique (14).

2 - Infections urinaires :

Notre étude statistique (tableau n° 1) illustre parfaitement l'importance des bacilles à Gram négatif dans les infections urinaires (166 - 184).

La variété des espèces en cause est extrême, les plus répandues étant les Proteus, les Colibacilles, les germes de la tribu des Klebsielleae (4). Certaines espèces, comme les Alcalescens dispar (107), n'expriment leur pouvoir pathogène qu'au niveau des voies urinaires. Une mention spéciale doit être réservée aux infections urinaires à Pyocyaniques (194) en raison de leur nombre, de leurs particularités étiologiques : elles ne s'observent, en effet, qu'en milieu hospitalier, à tel point que, pour certains, l'existence d'une infection urinaire à Pyocyaniques témoigne à coup sûr d'un séjour du malade en milieu hospitalier. On retrouve presque toujours, à l'origine, une manoeuvre instrumentale (sondage, endoscopie).

Il nous faut enfin rappeler la fréquence avec laquelle des espèces différentes sont associées ou se succèdent chez un même malade (4 - 184), ainsi que la résistance aux antibiotiques plus élevée parmi les germes isolés dans les urines que parmi ceux isolés au niveau d'autres appareils (166).

3 - Méningites purulentes :

L'importance des bacilles à Gram négatif, dans ce domaine, tient plus à la gravité du pronostic qu'à la fréquence des méningites purulentes qu'ils déterminent (12, 56, 214). L'enfant, et surtout le nouveau-né (56, 73, 74, 80, 175, 182) semblent plus réceptifs que l'adulte. Les espèces les plus souvent en cause (12, 108) sont le Colibacille (175), le Proteus (57). Les méningites à Pyocyaniques se signalent également par leur origine iatrogénique presque constante, en particulier elles peuvent s'observer après une ponction lombaire (170), au décours d'une intervention (39), voire même à la suite d'une inoculation tympanique (114). Beaucoup plus rares sont les méningites dues aux autres bacilles à Gram négatif en particulier Salmonella (99), Flavobacterium meningosepticum (197), et Moraxella (109).

4 - Infections intestinales :

Elles constituent l'une des problèmes majeurs de l'hospitalisme en milieu pédiatrique (206). Les progrès de l'hygiène et de la diététique n'en ont pas fait diminuer sensiblement le nombre (87, 181, 219).

Trois espèces se partagent la responsabilité dans la plupart des cas : Escherichia coli entéropathogènes, Salmonella et Shigella. Le rôle des autres germes est peu important (87) (Staphylocoque pathogènes, Candida); pour certains même, il n'a pu être prouvé avec certitude : c'est le cas des Klebsiella (69, 118).

L'importance respective des principales bactéries responsables varie dans des proportions importantes, en raison notamment des épidémies qui " mettent en vedette " un sérotype donné dans certains services hospitaliers.

Les gastro-entérites à Colibacilles entéropathogènes restent encore les plus fréquentes. Tous les sérotypes peuvent être rencontrés (87, 127). Il ne semble pas exister de rythme saisonnier très net. Le plus souvent, l'origine des contaminations est due à une infection intra-hospitalière (87).

Les infections intestinales à *Salmonella* font intervenir de nombreux sérotypes dont nous avons rappelé plus haut les principaux (181, 195). Ces germes semblent déterminer plus souvent des formes graves (87), et donnent lieu, dans certains cas, à des formes septicémiques (138 , 142).

Les diarrhées à *Shigella* sont moins répandues que les précédentes. La plupart sont dues à *Shigella sonnei*; *Shigella flexneri* est beaucoup plus rare (87, 209).

Enfin, il faut rappeler la fréquence des associations de germes : il arrive que la coproculture objective la présence simultanée ou successive de deux, voire même trois Entérobactéries pathogènes.

5 - Autres localisations :

Très fréquentes et très polymorphes sont les autres localisations infectieuses dues aux bacilles à Gram négatif.

Les plus intéressantes sont les infections pleuro-pulmonaires. Elles semblent actuellement être la rançon inévitable d'une hospitalisation prolongée dans certains services de réanimation (115), surtout chez les sujets trachéotomisés (210). Les bactéries en cause sont parmi les plus résistantes aux antibiotiques : *Pyocyaniques* (93, 115), *Klebsiella* (124), *Serratia* enfin (79) pour lesquelles on a observé de véritables épidémies d'infections pleuro-pulmonaires en milieu hospitalier (35).

Plus rares sont les autres manifestations locales : on les observe surtout chez l'enfant et le nouveau-né (105, 132). Il importe de les rechercher systématiquement au cours des syndromes septicémiques, car leur méconnaissance est un facteur certain d'aggravation du pronostic (105). On peut ainsi rappeler l'existence de formes oculaires (105) donnant au maximum une fonte purulente de l'oeil (78), de formes glandulaires (105), digestives, péritonéales, ostéo-articulaires (66), touchant plus particulièrement les vertèbres, l'humérus, le tibia. Cette liste n'est d'ailleurs pas exhaustive : on pourrait encore citer des localisations qui apparaissent véritablement comme exceptionnelles (orchite, abcès du foie, du cerveau, abcès sous-phrénique).

C - SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES DES BACILLES A GRAM NEGATIF.

Lors de l'exposé de nos résultats nous avons déjà rappelé les caractères généraux de la sensibilité aux antibiotiques des germes appartenant aux familles des Enterobacteriaceae et des Pseudomonaceae. Aussi nous contenterons-nous d'exposer les indications des différents antibiotiques dont nous avons étudié l'action (19, 154).

1 - Béta-lactamines :

a) Ampicilline -

Cette pénicilline semi-synthétique, dont le spectre est relativement étendu (19), possède, sur les bacilles à Gram négatif, une activité antibactérienne très inégale d'une espèce à l'autre (151).

Les Salmonella et les Shigella figurent parmi les espèces les plus sensibles, à un degré moindre on trouve les Colibacilles (11), les Proteus mirabilis (11). Les autres Proteus, les germes de la tribu des Klebsielleae (15) sont résistants dans une forte proportion : enfin, la quasi totalité des Pyocyaniques (140) échappent actuellement à l'action de cet antibiotique.

Les indications de l'Ampicilline (19) tiennent compte à la fois de son spectre d'activité antibactérienne et de son mode d'élimination (qui se fait essentiellement par voie urinaire et biliaire). Aussi doit-elle être administrée de préférence au cours des infections urinaires et biliaires, de certaines infections générales à Proteus mirabilis et même à Klebsiella, des Salmonelloses. Son action au cours de la Fièvre Typhoïde a fait l'objet de nombreux travaux : elle semble en général inférieure à celle du Chloramphénicol (120, 134); toutefois, son emploi a été préconisé pour le traitement des porteurs sains, étant donné notamment son absence de toxicité (134).

b) Céphalosporines :

Ce nouveau groupe d'antibiotiques proches des Pénicillines manifeste une action intéressante sur les Colibacilles, les Shigella, les Salmonella, les Klebsiella (77) et les Proteus mirabilis (189, 199). Par contre, son inefficacité est de règle sur les autres espèces de Proteus, les

Providencia, les Serratia (77) et les Pyocyaniques.

Les indications essentielles sont les infections urinaires (30) et certaines septicémies (19).

2 - Aminosides :

Cette famille d'antibiotiques, très actifs sur un grand nombre de bacilles à Gram négatif, dotés d'un fort pouvoir bactéricide, s'est enrichie récemment d'un produit majeur, la Gentamycine (37, 212).

Streptomycine et surtout Kanamycine (147) sont actives sur un grand nombre de souches de Colibacilles, de Salmonella ; plus de la moitié des Klebsiella et des Enterobacter sont sensibles à la Kanamycine (77). Les espèces les plus résistantes sont les Serratia (77), les Proteus, et les Pyocyaniques (19).

La Gentamycine possède à l'heure actuelle une place de choix dans la thérapeutique antibiotique (212). Son activité dans le domaine des bacilles à Gram négatif s'étend à toutes les espèces (6, 37, 212, 216, 218) même les plus résistantes comme les Proteus (112), les Providencia (37), les Serratia (15, 37, 77) et les Pyocyaniques (31, 37, 40, 122, 176).

Les indications de ce groupe d'antibiotiques sont très étendues (19, 100) : pour la Streptomycine et, à un degré moindre pour la Kanamycine, il faut tenir compte de la toxicité pour le rein et pour la VIII^e paire (19, 161). La Gentamycine semble posséder une toxicité moindre, mais, on manque encore de recul pour apprécier l'importance (37, 203, 212). Compte tenu de ces restrictions, l'emploi des Aminosides doit être très large (19). Il importe cependant de réserver les indications de la Gentamycine uniquement aux infections graves, dues à des germes présentant une sensibilité exclusive à cet antibiotique (203, 212, 222).

3 - Chloramphénicol :

En dehors des Salmonelloses qui constituent son indication élective (19, 72, 134), cet antibiotique peut être utilisé dans certaines infections urinaires (166) et biliaires (19, 200). Rappelons en outre la bonne sensibilité des Shigella à son égard. Par contre, nous l'avons déjà signalé, un grand nombre de souches lui sont résistantes parmi les Enterobacteriaceae et les Pseudomonadaceae.

4 - Tétracyclines :

Etant donné le très fort pourcentage de souches résistantes au sein de la plupart des espèces (70, 77), ce groupe d'antibiotiques ne possède, à présent, qu'une part très restreinte dans la thérapeutique des infections à bacilles à Gram négatif, c'est dire " que l'intérêt clinique de ces produits est tributaire du diagnostic bactériologique et de l'étude de la sensibilité " in vitro " (19)."

5 - Colistine :

En dehors des *Proteus* et des *Providencia* qui lui sont hautement résistants (29, 37, 202), cet antibiotique reste encore, après des années d'utilisation en thérapeutique infectieuse, l'un de ceux qui possèdent l'activité antibactérienne la plus marquée sur les bacilles à Gram négatif, et en particulier sur les *Pyocyaniques* (140) et les *Klebsielleae* (77, 176).

Ses indications s'étendent à tous les domaines (en dehors des infections à *Proteus*) (221) : lorsqu'il est utilisé par voie parentérale, il faut tenir compte de sa néphrotoxicité chez les malades atteints d'insuffisance rénale. Aussi, la Colistine constitue-t-elle encore la base de l'antibiothérapie au cours des Septicémies (22, 47), des Méningites (47), des Infections urinaires (166) et des Entérocolites à bacilles à Gram négatif (36, 47, 83, 127).

6 - Antibiotiques de synthèse :

a) Les Nitrofuranes dont l'action antibactérienne s'exerce surtout sur les *Klebsiella* ne sont utilisables que dans les infections intestinales et les infections urinaires (184, 200).

b) L'acide Nalidixique possède un spectre étroit intéressant essentiellement les *Colibacilles*, les *Klebsiella*, les *Enterobacter* et les *Proteus* (19, 161). Son action est très inconstante sur les *Pyocyaniques* (19). Comme les Nitrofuranes, son emploi est limité aux infections intestinales et urinaires (173, 193).

c) La Nitrohydroxyquinoléine, très active sur la plupart des espèces, (plus sur les *Enterobacteriaceae* que sur les *Pseudomonadaceae*), n'est utilisable que dans les infections urinaires (161, 173, 200).

D - RESISTANCE BACTERIENNE .

Ce phénomène se situe au point de convergence de la Bactériologie, de la Biochimie, de la Génétique et de l'Epidémiologie. Ses aspects actuels ont fait l'objet d'un colloque de la Société Française de Microbiologie, section des antibiotiques, (1er décembre 1966). La connaissance de ses mécanismes débouche directement sur le domaine de l'antibiothérapie. C'est la raison pour laquelle nous en résumerons de façon très schématique les notions fondamentales, sur un plan général d'une part et dans le domaine des bacilles à Gram négatif d'autre part.

1 - Définition :

On peut définir la résistance bactérienne en partant de la notion de Concentration Minima Inhibitrice : un germe est dit " résistant " à un antibiotique lorsque sa Concentration Minima Inhibitrice se situe très au-dessus des concentrations humorales ou tissulaires que l'on peut obtenir in vivo avec cet antibiotique. Cette définition fait donc intervenir, dans une large mesure, les propriétés pharmacologiques de l'antibiotique, en particulier sa toxicité (55) ; elle sert de base à l'interprétation de l'antibiogramme (48).

Il est une autre définition possible, qui ne tient pas compte des concentrations de l'antibiotique in vivo : lorsque la Concentration Minima Inhibitrice d'une souche microbienne donnée change brusquement jusqu'à atteindre une valeur nettement plus élevée que la valeur initiale (par exemple 100 fois plus élevée), les bactéries sont devenues plus résistantes. Dans ce cas, la résistance caractérise l'état des bactéries qui ont subi ce changement significatif de leur Concentration Minima Inhibitrice (55). C'est cette définition qui sera utilisée désormais.

Il faut enfin rappeler l'existence de phénomènes de résistance croisée : dans ce cas, la résistance d'un germe à un antibiotique entraîne celle aux antibiotiques apparentés (148, 152, 161).

2 - Mécanismes :

Chaque fois qu'une résistance bactérienne apparaît, il se produit un changement dans l'information génétique

de la bactérie (27). Cette modification du patrimoine héréditaire du germe peut se produire à plusieurs niveaux : soit au niveau du chromosome bactérien (résistance chromosomique), soit au niveau d'éléments extra-chromosomiques porteurs d'une information (résistance extra-chromosomique).

a) Résistance chromosomique :

Elle est due à une mutation qui se produit au niveau de l'A.D.N. du chromosome bactérien. Elle entraîne une modification de la cible moléculaire de l'antibiotique (28, 55, 89) qui, dès lors, selon l'importance de la modification, pourra, ou devenir totalement inactif, ou n'agir qu'à des concentrations " significativement " plus élevées qu'initialement. La fréquence d'un tel accident est peu élevée (1 fois pour 10^6 à 10^{10} bactéries). Comme toute mutation, ce phénomène est stable, héréditairement transmissible, susceptible d'être transféré à une bactérie réceptrice soit par transformation (par l'A.D.N. extrait d'une bactérie donatrice), soit par transduction phagique, soit par conjugaison sexuelle (intervention du facteur sexuel F). Enfin, et c'est là un point fondamental, elle se produit indépendamment de l'antibiotique qui ne joue que le rôle d'agent sélecteur (27, 55).

Les aspects pratiques de ce phénomène sont au nombre de trois :

α - types de résistance : comme il est possible de caractériser le niveau de résistance par le rapport entre la Concentration Minima Inhibitrice du mutant et celle de la souche originelle, on peut observer plusieurs types de mutants :

- mutants " en un seul échelon " : la Concentration Minima Inhibitrice du mutant atteint des valeurs énormes (parfois 10 000 fois plus élevées que la valeur initiale) : ce type de mutation s'observe en particulier avec la Streptomycine et l'acide nalidixique.
- mutants " en plusieurs échelons " : on isole alors, dans une population bactérienne, des germes ayant acquis des niveaux de résistance intermédiaires : ceci se produit pour les Bétalactamines, les Tétracyclines et le Chloramphénicol (pour ne citer que les antibiotiques actifs sur les bacilles à Gram négatif).

β - résistances croisées (27) : dans la famille des Bétalactamines, où la résistance se produit en multiples

échelons, il y a résistance croisée complète ; le même phénomène se produit pour le groupe Chloramphénicol-Thiamphénicol, pour les Tétracyclines, pour les antibiotiques polypeptidiques. Dans la famille des Aminositides il peut exister soit des mutants en un seul échelon (essentiellement pour la Streptomycine), qui n'ont pas alors obligatoirement une résistance élevée aux autres Aminositides, soit des mutants en plusieurs échelons possédant une résistance croisée plus ou moins marquée pour certains antibiotiques de ce groupe.

- γ- sur le plan clinique, la résistance chromosomique se traduit par un effet d'abord favorable de l'antibiotique, suivi d'une rechute qui se produit sous traitement, en particulier au cours des infections où le nombre de bactéries en cause est important (infections urinaires).

b) Résistance extra-chromosomique (8, 28, 55) :

Des études ont montré que la résistance chromosomique n'est à l'origine que d'environ 10 % des résistances aux antibiotiques (55). La résistance extra-chromosomique est responsable, dans la plupart des cas, des résistances observées en clinique (24, 27, 28).

Sur le plan génétique, elle est sous la dépendance d'éléments extra-chromosomiques, également constitués par de l'A.D.N. capables de se répliquer indépendamment du chromosome bactérien (épisomes et plasmides); cette résistance peut se transmettre soit par transduction phagique (49), soit par conjugaison. Dans les deux cas, le matériel génétique extra-chromosomique commandant la résistance est transmis à une bactérie non résistante.

A l'origine, c'est chez les Enterobacteriaceae que ce phénomène a été découvert : Ochiai en 1959 (164), Akiba en 1960 (5) ont observé, au cours d'une épidémie de dysenterie bacillaire, un transfert de résistance aux Shigella flexneri responsables de l'épidémie à partir de Colibacilles multirésistants : ce transfert se fait par conjugaison, sous l'influence d'un facteur différent du facteur sexuel F, le facteur de transfert appelé soit R.T.F. (Résistance Transfer Factor) soit, plus souvent aujourd'hui, facteur " t " (23, 51).

L'ensemble composé du facteur de transfert " t " et des caractères de résistance est appelé facteur de résistance.

Ces transferts de résistances qui comportent des séquences plus ou moins complexes (9, 23) pouvant intéresser plusieurs antibiotiques à la fois, s'observent dans un grand nombre d'espèces bactériennes, en particulier chez les Enterobacteriaceae et les Pseudomonadaceae (9, 50, 51, 54, 168). Ceci explique qu'actuellement la résistance de ces germes devient de plus en plus préoccupante (76, 89, 144).

Les mécanismes biochimiques qui président à ces phénomènes de résistance extra-chromosomique sont différents de ceux qui sont en jeu dans la résistance chromosomique (89, 158). Il ne se produit pas, dans ce cas, une modification de la cible moléculaire de l'antibiotique. Sous l'influence des éléments extra-chromosomiques, la bactérie élabore des enzymes détruisant l'antibiotique : c'est le cas des bêtalactamases qui inactivent les Bêtalactamines (27, 54) ; c'est également ce qui se produit lorsque certaines Entérobactéries produisent une acétylase détruisant le Chloramphénicol (26 - 163) : de même, les Aminosides peuvent être inactivés par acétylation ou par phosphorylation (27 - 54).

Ainsi, la résistance bactérienne aux antibiotiques apparaît comme un phénomène complexe, présentant un intérêt fondamental, tant par ses conséquences dans le domaine de la lutte contre les bactéries que par ses implications dans les secteurs de pointe de la bactériologie moderne que sont l'étude de la physiologie bactérienne et celle du mécanisme d'action des antibiotiques. Ceci explique l'état actuel de la sensibilité aux antibiotiques des Enterobacteriaceae et des Pseudomonadaceae, que nous avons déjà évoquée (76 - 89).

C H A P I T R E I I

ETUDE DE L'EFFET BACTERICIDE
DES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES
SUR LES ENTEROBACTERIACEAE ET LES PSEUDOMONADACEAE

Le chapitre précédent nous a permis de mettre en évidence l'efficacité restreinte d'un nombre important d'antibiotiques vis-à-vis des Enterobacteriaceae et des Pseudomonadaceae.

Cette constatation nous a conduit à étudier le pouvoir bactéricide des associations d'antibiotiques actifs sur ces bactéries.

Nul ne conteste, à l'heure actuelle, la nécessité de déterminer l'effet bactéricide des antibiotiques isolés ou associés, la bactéricidie étant indiscutablement le fait déterminant de l'antibiothérapie (18 - 58 - 95 - 160 - 191 - 198-223), que ce soit au cours des infections aiguës graves (2 - 100-179) ou au cours des " infections monomicrobiennes chroniques comportant des foyers où les défenses de l'organisme jouent un rôle limité " (42).

I - MATERIEL ET METHODES :

Notre étude expérimentale a porté sur 62 souches appartenant à ces deux familles bactériennes et se répartissant de la façon suivante :

1 - Famille des Enterobacteriaceae : 49 souches dont :

Tribu des Escherichieae : 16

E. coli : 9 (dont 5 Colibacilles entéropathogènes).

Alcalescens dispar : 1

Shigella : 6

Tribu des Salmonelleae : 11

Salmonella : 8

Citrobacter : 3

Tribu des Klebsielleae : 16

Klebsiella : 5

Enterobacter : 7

Serratia : 4

Tribu des Proteae : 6

Proteus : 3

Providencia : 3

2 - Famille des Pseudomonadaceae : 13 souches dont

Pseudomonas : 7

Achromobacter : 4

B5W : 2

Dans un premier temps nous avons pratiqué, pour chaque souche, un antibiogramme par la méthode de diffusion en gélose, à partir de disques imprégnés d'antibiotiques. En fonction du résultat ainsi obtenu, nous avons étudié l'effet bactéricide de toutes les associations réalisables entre les antibiotiques auxquels chaque souche était sensible en bactériostase. Nous avons, toutefois, limité à 7 le nombre des antibiotiques utilisés pour notre expérimentation, d'où la possibilité théorique de réaliser 21 associations. Nous justifierons plus loin le choix des antibiotiques sur lesquels nous avons travaillé.

Notre étude a été réalisée selon la méthode de la " disposition en croix " (61) dérivée du " transfert sur cellophane " (41). Nous en rappellerons d'abord les principes et le déroulement pratique avant d'aborder les modalités d'application.

A - PRINCIPES :

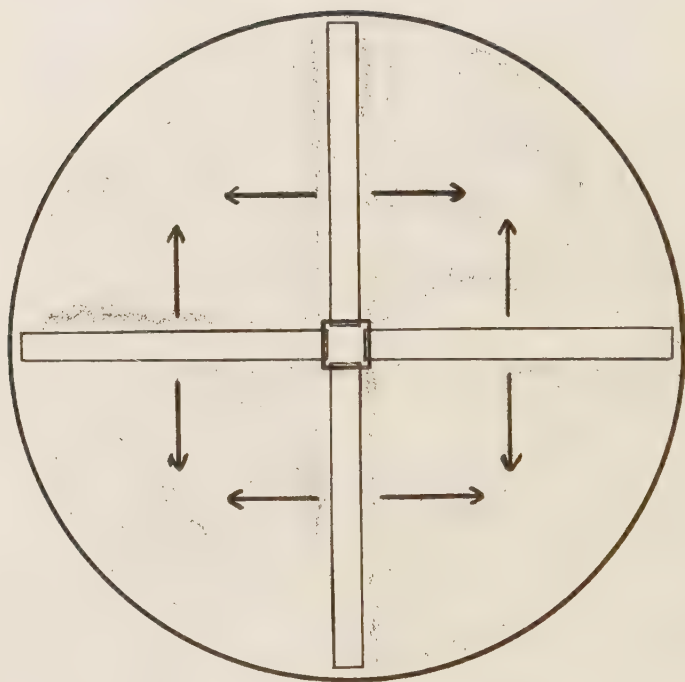
1 - Description de la méthode :

On fait préalablement diffuser des antibiotiques dans une gélose de base, à partir de bandes de papier buvard disposées suivant deux diamètres perpendiculaires. Un trou carré de 8 mm de côté est ménagé dans la gélose, à l'intersection des diamètres, de façon à empêcher la diffusion anarchique des antibiotiques à ce niveau. Ainsi est réalisée, dans chaque quadrant de la gélose, l'association des deux antibiotiques contenus initialement dans les bandes limitant ce quadrant. Ceci permet donc l'étude simultanée de quatre associations, en n'utilisant qu'une seule boîte de Petri. La durée de cette opération de diffusion est de 24 heures à 37° C (cf. schéma).

Après diffusion, on enlève les bandes de papier buvard et on applique, sur la gélose, un tambour stérile obtenu en tendant un carré de cellophane sur un anneau de verre Pyrex au moyen de deux bracelets de caoutchouc. L'intérieur du tambour estensemencé par flottage avec une dilution d'une culture de 24 heures du germe à tester. Nous avons, suivant les souches, utilisé des dilutions à 1/100 ou à 1/1000, de façon à obtenir une densité finale de l'ordre de 10^5 à 10^6 germes par ml, inoculum habituellement utilisé (41 - 48). Le tambour de cellophane, appliqué sur la gélose, est laissé à l'étuve à 37° C pendant 18 à 24 heures.

Au bout de ce temps de contact, on transfère le tambour sur une nouvelle gélose, non imprégnée d'antibiotiques.

Après 24 heures de culture à 37° C, on peut lire le résultat : on observe alors, à l'intérieur des quatre zones d'inhibition en équerre produites par les antibiotiques, l'existence éventuelle de colonies de survivants. La densité de ces colonies est le reflet fidèle du pouvoir bactéricide des antibiotiques, les substances les plus bactéricides ne laissant subsister qu'un nombre réduit de survivants. Par un procédé très simple utilisant un agrandisseur photographique, on pratique une photographie du tambour de cellophane, ce qui permet de conserver un document de l'expérience réalisée.



- DISPOSITION DES BANDES D'ANTIBIOTIQUES DURANT L'OPERATION DE DIFFUSION.

Les flèches indiquent le sens de la diffusion des antibiotiques dans la gélose, à partir des bandes de papier buvard disposées en équerre.

N.B. - Les bandes empiètent légèrement sur l'espace sans gélose qui se trouve au centre de la boîte.

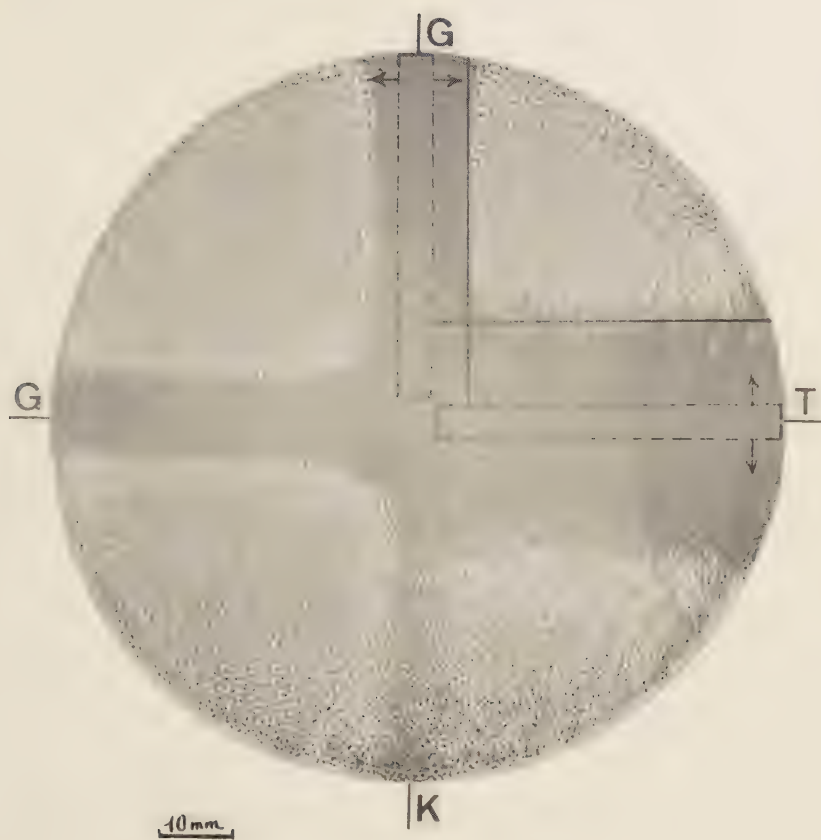


Figure N° 1

Gentamycine-Tétracycline : INDIFFERENCE

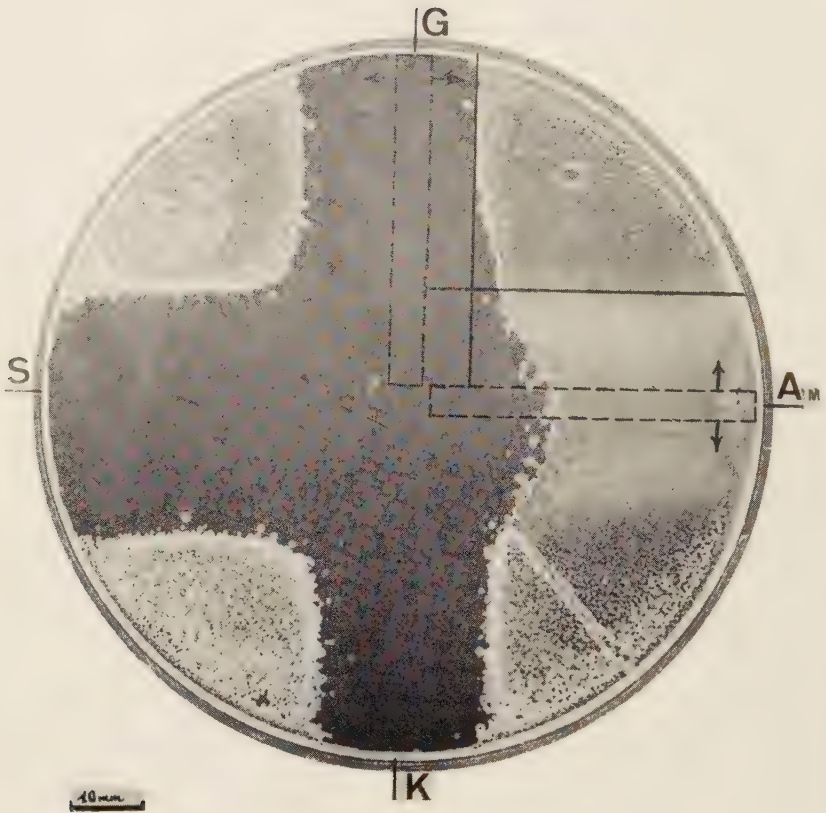


Figure N° 2

Gentamycine-Ampicilline : SYNERGIE

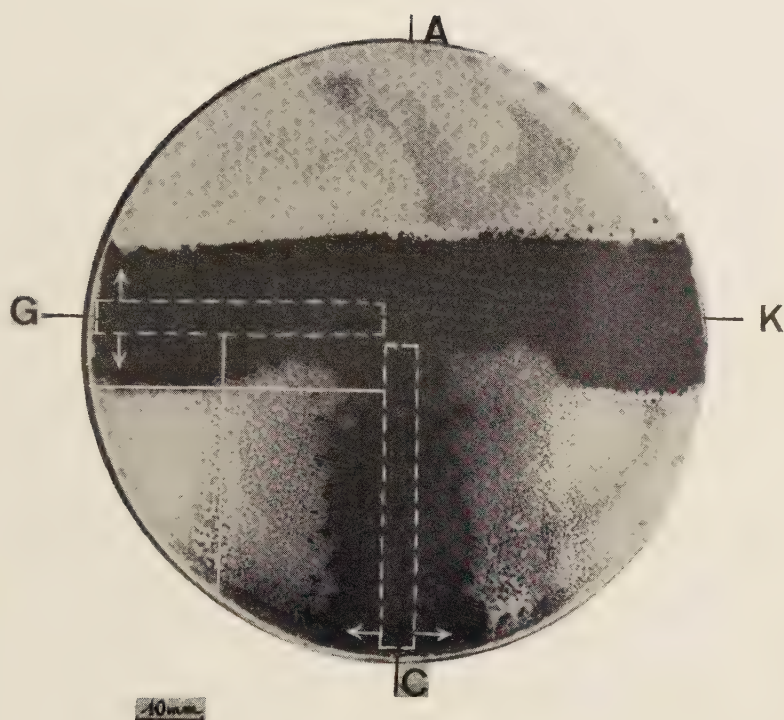


Figure N° 3

Gentamycine-Chloramphénicol : ANTAGONISME

2 - Lecture des résultats : (12)

Il y a indifférence lorsque, dans une association, chaque antibiotique agit pour son propre compte, sans subir l'influence de l'autre. Comme les bandes imprégnées d'antibiotiques sont initialement disposées perpendiculairement l'une par rapport à l'autre, l'angle de croissance bactérienne qui caractérise l'indifférence est un angle droit (Fig.n°1).

Il y a synergie lorsque, au sein d'une association, chaque antibiotique voit son efficacité potentialisée par la présence de l'autre. L'effet des deux antibiotiques est supérieur à la somme des effets des antibiotiques isolés (157). Dans la zone où la concentration des deux antibiotiques en présence est forte, c'est-à-dire près du centre du tambour, le nombre des survivants est moins important, d'où l'existence d'un angle de croissance bactérienne supérieur à 90° caractérisant la synergie (Fig. n° 2).

La synergie est, pour Jawetz, la capacité pour deux substances d'augmenter de façon marquée le degré de leur action bactéricide ou la vitesse de guérison d'infections cliniques ou expérimentales, au delà de ce qui peut être obtenu par un simple effet additif de ces deux agents.

Lors de l'étude des courbes d'effet bactériostatique des associations d'antibiotiques, Patte et coll. (171) ont défini différents types de courbes objectivant des effets favorables : addition, potentialisation, synergie.

Il ne semble pas, cependant, qu'en matière d'action bactéricide (42), il soit possible de séparer l'addition de la synergie avec la même rigueur que pour la bactériostase. Les effets ne sont pas rigoureusement proportionnels aux concentrations et le double d'une concentration donne un effet très variable. Aussi, la notion d'addition semble-t-elle avoir un peu disparu des phénomènes de bactéricidie et l'ensemble des effets d'une association donnant un effet supérieur au plus actif des deux constituants, peut être appelé synergie selon Chabbert (42 - 48).

Inversement, si la croissance bactérienne est supérieure, vers le centre du tambour, à ce qu'elle est en d'autres points, l'efficacité de chaque antibiotique est diminuée par l'association : il y a antagonisme, (la zone de croissance bactérienne a la forme d'un angle aigu) (Fig. n° 3). L'effet de l'association est inférieur à celui du plus actif des antibiotiques.

B - MODALITES D'APPLICATION :

1 - Choix des antibiotiques :

Parmi les 11 substances antibiotiques dont nous avons, au cours du chapitre précédant, étudié l'action sur les bacilles à Gram négatif, nous avons opéré une sélection et retenu seulement 7 d'entre eux pour réaliser les associations.

Malgré leur spectre d'action étendu sur les bacilles à Gram négatif, nous avons renoncé à utiliser l'acide Nalidixique, la Nitrofurantoïne et la Nitroxoline, en raison notamment du caractère par trop restreint de leurs indications.

Par ailleurs, pour les autres, nous avons choisi un seul représentant par groupe d'antibiotiques, à l'exception toutefois des Aminosides :

- Tétracycline-base pour les Tétracyclines.
- Chloramphénicol pour le groupe Chloramphénicol - Thiamphénicol.
- Colistine pour le groupe des antibiotiques polypeptidiques.
- Parmi les Bétalactamines, nous avons préféré l'Ampicilline aux Céphalosporines, surtout en raison de ses indications plus étendues, en particulier dans le domaine des infections intestinales.
- Enfin, nous avons conservé la Streptomycine, la Kanamycine et la Gentamycine qui, bien qu'appartenant tous trois au groupe des Aminosides représentent, en fait, l'un des trois sous-groupes existant au sein de cette famille d'antibiotiques (48 - 113).

En résumé, notre choix a limité à 7 le nombre des antibiotiques utilisés pour notre étude expérimentale de l'effet bactéricide des associations sur des germes appartenant aux familles des Enterobacteriaceae et des Pseudomonadaceae. Ces antibiotiques possèdent en commun un certain nombre de caractères, en particulier une toxicité relativement peu importante permettant leur utilisation par voie locale et par voie générale dans un champ d'indications très étendues (septicémies, infections intestinales, urinaires, viscérales, méningites, etc...). Chacun est en quelque sorte le chef de file d'un groupe ou d'un sous-groupe d'antibiotiques. Les autres antibiotiques constituant ces groupes ou ces sous-groupes possèdent d'ailleurs un comportement très voisin au sein des associations (63).

2 - Préparation des bandes imprégnées d'antibiotique :

Nous avons employé des bandes de papier buvard (200 g/m²) de 5 mm de large et de 50 mm de long. Pour être utilisées, ces bandes sont desséchées après avoir été imprégnées à saturation, par immersion dans les solutions suivantes d'antibiotiques :

- Ampicilline (Am)	500 mcg/ml
- Streptomycine (S)	500 mcg/ml
- Kanamycine (K)	500 mcg/ml
- Gentamycine (G)	500 mcg/ml
- Chloramphénicol (C)	1000 mcg/ml
- Tétracycline (T)	200 mcg/ml
- Colistine (Co)	650 mcg/ml

II - RESULTS :

Les résultats de l'action bactéricide des associations d'antibiotiques actifs sur les souches qui ont servi à notre expérimentation sont rassemblés dans les tableaux n° 5 - 6 - 7 - 8 - 9 . Nous avons désigné par I les indifférences, S les synergies et A les antagonismes.

Il a été possible de réaliser un total de 518 associations, dont les résultats se répartissent de la façon suivante (Tableau n° 10) :

(I) Indifférences	:	393	(76 %)
(S) Synergies	:	103	(20 %)
(A) Antagonismes	:	22	(4 %)

Quelques commentaires s'imposent d'emblée : l'indifférence est la plus fréquente ; elle s'observe 3 fois sur 4, la synergie environ une fois sur 5 ; enfin, si l'antagonisme semble un phénomène rare, il ne doit pas pour autant être négligé, son incidence pouvant être très importante sur certaines souches bactériennes, comme nous le verrons ultérieurement.

Pour tenter de dégager de ces résultats une impression d'ensemble, nous les analyserons en abordant successivement le problème en fonction de trois sortes de coordonnées, à savoir, la nature de l'association, celle de l'antibiotique de base et enfin celle de la souche microbienne.

ASSOCIATIONS	E. Coli AIL.	E. Coli COU.	E. Coli LHO.	E. Coli MON.	E Coli 0127B8 VID.	E. Coli 0111B4 POC	E. Coli 0127B8 PER	E. Coli 0126B16 DEL	E. Coli 086B7 BAL	Alcalescens dis- par - MIS	Sh. Sonnei PAS	Sh. Flexneri PIE	Sh. Flexneri DOR	Sh. Flexneri OUE	Sh. Flexneri HEL	Sh. Flexneri MEL
Am - S	I	S	I	S	I		S	I		S	I	I	I	I	I	
Am - K		I	I		I		I	I		I	I	I	I	I		I
Am - G	I			S			I	I		I	I	S	S	I	I	A
Am - C		S	S		A			I				S	I	S	I	I
Am - T		S	I		S		I	I				I	I	I		
Am - Co				I			I	I		S		I	I	I	I	S
S - K		I	I		S		S	I		I	I	I	I	I		
S - G	I			S			I	I		I	S	S	S	I	I	
S - C		I	I		I			I				S	I	S	I	
S - T		S	I		I		I	I				I	I	S		
S - Co				S			I	I		S		S	I	I	I	
K - G						I	I	I	I	I	I	S	S	I		S
K - C		A	I		I			S				S	I	I		S
K - T		S	I		I		I	S				S	I	S		
K - Co						I	I	I	I	I		I	I	S		S
G - C								S				S	I	I	I	I
G - T							I	S				S	S	S		
G - Co				I		I	I	I	I	I		I	I	I	I	S
C - T		I	I		I			I				I	I	S		
C - Co								S				S	I	S	I	S
T - Co							S	I				S	I	S		

TABLEAU N° 5

Escherichieae

ASSOCIATIONS	S. brandenburg BER.	S. paratyphi B MAT.	S. oranienburg POR.	S. panama DUN.	S. panama KRE.	S. typhi GUE.	S. gallinorum pullorum - DEN.	S. enteritidis MIC.	Citrobacter POU.	Citrobacter CHA.	Citrobacter MOU
Am - S	S					I					I
Am - K	A					I					I
Am - G	A					A					I
Am - C	I					I					I
Am - T	I					I					
Am - Co	I					I					I
S - K	I					I	A	I		I	I
S - G	I	I				I	I	S		I	I
S - C	I			I	I	S	I	I		I	I
S - T	I					A	I				
S - Co	I	S		S	S	I	S	I		I	I
K - G	I					S	I	I		I	S
K - C	A					A	A	A		I	I
K - T	I					A	I				
K - Co	I					I	I	I		I	I
G - C	A					I	A	A		I	I
G - T	I					I	A				
G - Co	I	I	I			I	S	A	I	I	I
C - T	I					S	I				
C - Co	S			S	S	S	S	S		I	S
T - Co	I					S	I				

TABLEAU N° 6

Salmonelleae

ASSOCIATIONS	Klebsiella SAR,	Klebsiella JUL,	Klebsiella VIN,	Klebsiella JEA,	Klebsiella COU,	Enterobacter ROU,	Enterobacter GRO	Enterobacter BAL,	Enterobacter CLA,	Enterobacter JAR,	Enterobacter MIG,	Enterobacter DEL,	Serratia TOU,	Serratia PRA,	Serratia CAB,	Serratia PLA,
Am - S												I				
Am - K												I				
Am - G												I				
Am - C																
Am - T																
Am-Co												I				
S - K	I	I	S	I	I	I	I					I				
S - G		I	I	I	I	I	I					I				
S - C			I	I			I									
S - T			A			I	I									
S - Co	I	I	I	I	A	I	I					I				
K - G		I	I	I	S	I	I	I	I	I	I	I		I	I	I
K - C			A	I			I				I			I		
K - T			S			I	I				I					
K - Co	I	I	I	I	I	I	I	I	I		I	I			I	
G - C			I	I			I				I			I		
G - T			S			I	I				I					
G - Co		I	S	I	S	I	I	I	I		I	I	I		I	
C - T							S				I					
C - Co				I			I				I					
T - Co						I	I				I					

TABLEAU N° 7

Klebsiellae

ASSOCIATIONS	Proteus Mirabilis RAB	Proteus Rettgeri AUD	Proteus Morganii LEF	Providencia RAB	Providencia CLE	Providencia GAR
Am - S	I					
Am - K	S					
Am - G	S	I				
Am - C		I				
Am - T						
Am - Co						
S - K	I					
S - G	I					
S - C						
S - T						
S - Co						
K - G	I		I	I	I	
K - C						
K - T			I			
K - Co						
G - C		I				S
G - T			I			
G - Co						
C - T						
C - Co						
T - Co						

TABLEAU N° 8

Proteae

ASSOCIATIONS	Pseudomonas Aeruginosa - DUC	Pseudomonas Aeruginosa - GAL	Pseudomonas Aeruginosa - GUI	Pseudomonas Aeruginosa - COU	Pseudomonas Aeruginosa - DAM	Pseudomonas Aeruginosa - RAB	Pseudomonas Aeruginosa - ROD	Achromobacter MIA	Achromobacter PER	Achromobacter SAU	Achromobacter REU	B 5 W - B A T	B 5 W - M I A
Am - S										I			
Am - K								I	I	I			
Am - G								I	I	I			
Am - C								I	I	I			
Am - T								I		I			
Am - Co								S	I	I			
S - K	I	I	I	I		I				I		I	
S - G	S	I	I	S		I				I	A	S	
S - C						I				I	I		
S - T	I	I	I	I						I		I	
S - Co	I	I	I			I				I	I	S	
K - G	I	I	I	I		I	S	I	S	I		I	I
K - C						I		I	I	I			I
K - T	I	I	I	S				I		I		S	I
K - Co	I	I	I			I		S	I	I		S	S
G - C						I		I	I	I	S		I
G - T	S	I	I	I				I		I		I	I
G - Co	I	I	I		S	I		I	I	I	I	S	I
C - T								I		I			I
C - Co						I		S	S	I	I		S
T - Co	I	I	I					I		I		I	I

TABLEAU N° 9

Pseudomonadaceae

A - INTERPRETATION EN FONCTION DE L'ASSOCIATION :

1 - Fréquence d'utilisation :

Dans la première colonne du tableau n° 10 figure le pourcentage des souches sur lesquelles il a été possible d'employer chaque association. Ce pourcentage varie dans des proportions importantes : 15 associations n'ont pu être utilisées que pour moins de la moitié des souches (dont 9 moins d'une fois sur trois) ; par contre, plus de deux souches étudiées sur trois sont sensibles aux associations Kanamycine-Gentamycine et Gentamycine-Colistine.

Il est certain que l'échantillon de souches ayant servi à notre expérimentation n'est pas strictement représentatif de l'ensemble des bacilles à Gram négatif que nous avons isolés : nous avons en effet choisi des souches en raison de leur intérêt en pathologie (Shigella, Salmonella, Enterobacter, Serratia) si bien que leur proportion est nettement plus élevée dans le lot de germes qui a servi à notre étude que dans la pratique courante (tableau n° 1). En ne considérant que les possibilités d'utilisation des associations sur les 62 souches expérimentées, on risque de n'avoir qu'une idée tronquée, voir même inexacte de la réalité. Aussi avons-nous effectué une étude statistique à partir des 1 403 souches de bacilles à Gram négatif isolées au laboratoire durant l'année 1968 (tableau n° 11). Les différents pourcentages qui figurent sur ce tableau donnent une appréciation assez exacte des possibilités d'utilisation de chacune des associations étudiées en fonction des résultats des antibiogrammes. Les fréquences sont parfois assez différentes de celles que nous avons trouvées précédemment, mais dans l'ensemble la corrélation est satisfaisante : en particulier, on peut remarquer que seules les associations Kanamycine-Gentamycine et Gentamycine-Colistine sont utilisables sur plus de 2 souches sur 3.

ASSOCIA- TIONS	UTILISATION		SYNERGIES		INDIFFERENCES		ANTAGONISMES	
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
Am - S	19	31	5	26	14	74	0	0
Am - K	19	31	1	5	17	90	1	5
Am - G	20	32	4	20	13	65	3	15
Am - C	16	26	4	25	11	69	1	6
Am - T	12	19	2	17	10	83	0	0
Am - Co	16	26	3	19	13	81	0	0
S - K	32	52	3	9	28	88	1	3
S - G	33	53	8	24	24	73	1	3
S - C	22	36	3	14	19	86	0	0
S - T	20	32	2	10	16	80	2	10
S - Co	32	52	8	25	23	72	1	3
K - G	45	73	8	18	37	82	0	0
K - C	24	39	3	13	15	62	6	25
K - T	24	39	7	29	16	67	1	4
K - Co	36	58	5	14	31	86	0	0
G - C	25	40	4	16	18	72	3	12
G - T	21	34	6	29	14	66	1	5
G - Co	43	69	6	14	36	84	1	2
C - T	16	26	3	19	13	81	0	0
C - Co	24	39	14	58	10	42	0	0
T - Co	19	31	4	21	15	79	0	0
TOTAL	518		103		393		22	

TABLEAU N° 10

POSSIBILITES D'UTILISATION
DES ASSOCIATIONS ETUDIEES

(Etude statistique pratiquée sur les 1 403 souches testées)

Ampicilline-Streptomycine....	37 %	Kanamycine-Gentamycine	67 %
Ampicilline-Kanamycine	41 %	Kanamycine-Chloramphénicol .	46 %
Ampicilline-Gentamycine	42 %	Kanamycine-Tétracycline	22 %
Ampicilline-Chloramphénicol .	37 %	Kanamycine-Colistine	45 %
Ampicilline-Tétracycline	18 %	Gentamycine-Chloramphénicol	49 %
Ampicilline-Colistine	29 %	Gentamycine-Tétracycline ...	23 %
Streptomycine-Kanamycine ...	49 %	Gentamycine-Colistine	69 %
Streptomycine-Gentamycine ..	55 %	Chloramphénicol-Tétracycline	20 %
Streptomycine-Chloramphénicol	40 %	Chloramphénicol-Colistine ...	33 %
Streptomycine-Tétracycline ...	20 %	Tétracycline-Colistine	20 %
Streptomycine-Colistine	41 %		

TABLEAU N° 11

N.B. - Pour chaque association, le pourcentage figurant sur ce tableau représente le rapport entre le nombre de souches sur lesquelles l'utilisation de l'association était possible et le nombre total de souches dont nous avons étudié la sensibilité aux antibiotiques (1 403).

La possibilité d'utilisation des diverses associations est la conséquence directe de l'activité des antibiotiques isolés. Sur le plan pratique, l'intérêt de cette notion est grand : en effet, en thérapeutique antibiotique, la valeur d'une association réside, non seulement dans son efficacité, mais encore dans la probabilité selon laquelle elle est susceptible d'agir.

2 - Résultats :

Par rapport à la moyenne générale de notre étude expérimentale, on note des différences importantes.

Certaines associations donnent lieu à de fréquentes synergies : Am-S ; Am-C ; S-Co ; K-T ; G-T ; et surtout C-Co (58 %).

A l'opposé, on observe de nombreux antagonismes pour les associations : Am-G ; S-T ; K-C (une fois sur quatre) et G-C.

Enfin, pour les 9 associations suivantes, nous n'avons jamais constaté d'antagonisme : Am-S ; Am-T ; Am-Co ; S-C ; K-G ; K-Co ; C-T ; C-Co ; T-Co.

Au total, deux associations nous semblent particulièrement intéressantes en raison de la fréquence des synergies et de l'absence d'antagonisme : Am-S et C-Co. Pour les raisons inverses, S-T et surtout K-C sont deux associations défavorables : le nombre des antagonismes y est égal ou supérieur à celui des synergies.

Nous aurons l'occasion de revenir sur ces diverses constatations au moment de la discussion globale des résultats.

B - INTERPRETATION EN FONCTION DE L'ANTIBIOTIQUE.

Le tableau n° 12 montre, pour chaque antibiotique, le pourcentage de synergies, indifférences et antagonismes qu'il donne en association avec les six autres. Il est possible d'en dégager un certain nombre de conclusions d'ordre essentiellement pratique : en effet, on ne devrait associer des antibiotiques que dans la mesure où le risque de créer un antagonisme est minime ou nul, alors que les chances d'obtenir une synergie sont les plus grandes possibles. Cependant, il est toujours préférable de prescrire une association indifférente entre deux antibiotiques présentant un effet bactéricide important sur la souche étudiée, plutôt qu'une association synergique laissant un grand nombre de survivants.

ANTIBIOTIQUES	NOMBRE D'ASSOCIATIONS REALISEES	SYNERGIES		INDIFFERENCES		ANTAGONISMES	
		Total	%	Total	%	Total	%
AMPICILLINE	102	19	19	78	76	5	5
STREPTOMYCINE	158	29	18	124	79	5	3
KANAMYCINE	180	27	15	144	80	9	5
GENTAMYCINE	187	36	19	142	76	9	5
CHLORAM-PHENICOL	127	31	24	86	68	10	8
TETRACYCLINE	112	24	21	84	75	4	4
COLISTINE	170	40	24	128	75	2	1

TABLEAU N° 12

1 - Ampicilline :

La fréquence des synergies et des antagonismes que donne cet antibiotique est proche de la moyenne générale. Les antagonismes se rencontrent uniquement dans les associations avec la Kanamycine, la Gentamycine et le Chloramphénicol. Par ailleurs, nous avons déjà souligné l'intérêt de l'association à la Streptomycine.

2 - Aminosides :

Dans l'ensemble, ces antibiotiques se caractérisent par l'importance de leur pouvoir bactéricide sur un grand nombre de souches (37).

Leur intérêt semble moins évident lorsqu'ils sont utilisés en association : les antagonismes sont relativement fréquents (à l'exception toutefois de la Streptomycine); de plus, le pourcentage des synergies est inférieur à la moyenne générale, surtout pour la Kanamycine (15 %).

Deux remarques sont à mettre en exergue :

- Nous avons observé quelques antagonismes pour les associations de la Streptomycine à la Kanamycine et à la Gentamycine. L'observation d'antagonismes entre substances appartenant à un même groupe va à l'encontre d'un certain nombre de règles générales (135 , 136). Elle montre que le comportement d'une association peut, à l'occasion, se révéler comme assez paradoxal. Aussi, chaque fois que cela est possible, l'orientation de l'antibiothérapie gagnera-t-elle à s'appuyer sur les résultats de l'étude in vitro du pouvoir bactéricide des associations (63).
- Le comportement des Aminosides au sein des associations est très variable et ne permet pas de dégager un schéma général applicable à l'ensemble de ce groupe d'antibiotiques. C'est ainsi qu'avec l'Ampicilline , la fréquence des synergies est faible uniquement pour la Kanamycine. Avec la Tétracycline, les synergies s'observent souvent, sauf pour la Streptomycine. Dans l'association au Chloramphénicol, on remarque le contraste qui existe entre le comportement de la Streptomycine et ceux de la Kanamycine et de la Gentamycine, ces deux derniers donnant alors les plus forts pourcentages d'antagonismes que nous ayons observés. Enfin, avec la Colistine, les Aminosides ont rarement une association synergique (sauf la Streptomycine), et seule la Kanamycine ne donne pas d'antagonisme.

3 - Chloramphénicol :

Antibiotique essentiellement bactériostatique, actif sur un nombre restreint de nos souches, il donne lieu, en association, au plus fort pourcentage de synergies (24 %). Il convient d'insister à nouveau sur la valeur de l'association Chloramphénicol-Colistine.

C'est également pour le Chloramphénicol que l'on observe la plus grande proportion d'antagonismes, surtout lorsqu'il est associé à la Kanamycine ou à la Gentamycine.

4 - Tétracycline :

Etant donné le nombre important de souches résistantes à cet antibiotique, son emploi est limité, d'autant qu'il ne possède le plus souvent qu'un effet bactériostatique.

Par rapport à la moyenne générale, la Tétracycline donne en association des synergies un peu plus fréquentes, et des antagonismes légèrement moins nombreux.

5 - Colistine :

Cet antibiotique, fortement bactéricide (47) sur la plus grande partie des souches étudiées, est, sans conteste, le plus intéressant à utiliser en association dans l'antibiothérapie des infections dues aux Enterobacteriaceae et aux Pseudomonadaceae (19, 62, 63, 204). Les synergies sont fréquentes, alors que les antagonismes n'ont été observés que très rarement (et uniquement avec la Streptomycine et la Gentamycine). L'association au Chloramphénicol est synergique dans plus de la moitié des cas. Elle n'a jamais donné d'antagonisme (62, 63). Cependant, l'intérêt des associations à base de Colistine est limité, dans une certaine mesure, par l'inefficacité quasi constante de cet antibiotique sur les bactéries appartenant à la tribu des Proteae. L'influence de la nature des germes va d'ailleurs mieux s'exprimer dans ce qui suit.

C - INTERPRETATION EN FONCTION DE LA NATURE DES BACTERIES .

Comme on peut le voir sur les tableaux n° 10 et 13, il existe, par rapport à la moyenne générale, des différences très nettes lorsque l'on considère les moyennes partielles à l'intérieur de chaque famille, tribu ou genre, aussi bien que pour les synergies que pour les antagonismes. Ceci suggère que le comportement d'une association dépend, dans une certaine mesure, du métabolisme particulier de la bactérie sur laquelle elle agit.

1 - Famille des Enterobacteriaceae :

Le pourcentage des synergies et des antagonismes est plus élevé que la moyenne. Les écarts sont encore plus nets à l'intérieur des différentes tribus de cette famille bactérienne :

- Tribu des Escherichieae (tableau 5) : c'est ici que l'on observe le plus grand nombre de synergies (31%). Les antagonismes sont rares (2%). Cette tendance est particulièrement marquée chez les *Shigella*, où les associations sont synergiques pour plus d'une souche sur trois. Sur 89 associations réalisées sur ces germes, nous n'avons observé qu'un seul antagonisme.

- Tribu des Salmonelleae (tableau 6) : le comportement des associations, chez ces bactéries, diffère sensiblement du précédent.

Il est essentiellement caractérisé par la grande fréquence des antagonismes (15%) qui sont presque aussi nombreux que les synergies. Chez les 8 souches de *Salmonella* nous avons réalisé 77 associations : nous avons observé 17 synergies et 15 antagonismes.

- Tribu des Klebsiellae (tableau 7) : les synergies sont ici très rares (7%), les antagonismes peu fréquents (3%); il semble que le comportement des associations chez ces bactéries soit essentiellement caractérisé par l'indifférence.

- Tribu des Proteae (tableau 8) : nous n'avons obtenu aucun antagonisme; les indifférences sont quatre fois plus fréquentes que les synergies. Cependant, ces résultats ne permettent pas de dégager un comportement particulier des associations chez ces germes, car le nombre d'associations que nous avons pu réaliser dans cette tribu est par trop faible.

	Nombre de souches	Nombre d'associations réalisées	SYNERGIES		INDIFFERENCES		ANTAGONISMES	
			Total	%	Total	%	Total	%
Enterobacteriaceae	49	398	84	21	293	74	21	5
- Escherichieae	16	180	55	31	122	67	3	2
E. Coli	9	81	20		59		2	
Alcalescens dispar	1	10	3		7		0	
Shigella	6	89	32		56		1	
- Salmonelleae	11	103	19	18	69	67	15	15
Salmonella	8	77	17		45		15	
Citrobacter	3	26	2		24		0	
- Klebsielleae	16	100	7	7	90	90	3	3
Klebsiella	5	40	6		31		3	
Enterobacter	7	52	1		51		0	
Serratia	4	8	0		8		0	
- Proteae	6	15	3	20	12	80	0	0
Proteus	3	12	2		10		0	
Providencia	3	3	1		2		0	
Pseudomonadaceae	13	120	19	16	100	83	1	1
Pseudomonas	7	48	6		42		0	
Achromobacter	4	52	6		45		1	
B 5 W	2	20	7		13		0	
TOTAL	62	518	103	20	393	76	22	4

TABLEAU N° 13

2 - Famille des Pseudomonadaceae (tableau 9) :

Le pourcentage des indifférences y est particulièrement élevé. Les synergies sont peu fréquentes, les antagonismes très rares, (sur 120 associations réalisées, nous n'avons noté qu'un seul antagonisme).

L'effet particulièrement favorable ou défavorable de quelques associations a été mis en évidence à plusieurs reprises : leur action sur certains genres bactériens illustre mieux cette tendance à donner des synergies ou des antagonismes. C'est ainsi que l'association Ampicilline-Streptomycine, dont nous avons déjà signalé l'intérêt, est synergique dans près de la moitié des cas chez les Colibacilles (cf. tableau 5). De même, l'association Chloramphénicol-Colistine est toujours synergique chez les Salmonella, ce que nous avons déjà observé (63). Inversement, l'association Kanamycine-Chloramphénicol, dont le caractère défavorable a souvent été noté, s'est toujours révélée antagoniste chez les Salmonella (tableau 6). Enfin, c'est également chez ces bactéries que sont survenus les seuls antagonismes pour l'association Gentamycine-Colistine.

En résumé, l'analyse des résultats obtenus en fonction de la nature des bactéries fait clairement ressortir des différences de comportement des associations, d'une espèce à l'autre. La tendance générale d'une association donnée à la synergie ou à l'antagonisme, s'exagère sur certaines souches bactériennes. Ceci est particulièrement net chez les Salmonella, où la synergie est quasi constante pour l'association Chloramphénicol-Colistine, et où nous avons toujours observé un antagonisme pour les associations Gentamycine-Chloramphénicol et Kanamycine-Chloramphénicol.

III - DISCUSSION -

A - COMPARAISON DES RESULTATS.

De nombreux travaux expérimentaux ont été consacrés à l'étude de l'effet bactéricide des associations d'antibiotiques. Leur abondance, jointe à des résultats qui peuvent, au premier abord, paraître contradictoires, en rend l'analyse très ardue. De plus, les techniques utilisées peuvent énormément varier (42, 92, 95, 96, 101, 157, 171, 223).

En dépit de ces considérations, la confrontation de nos résultats à ceux d'autres auteurs fait apparaître un certain nombre de points communs, dont la valeur ne peut être négligée. Ainsi, la fréquence des synergies obtenues avec les associations Chloramphénicol-Colistine et Ampicilline-Streptomycine a été signalée à maintes reprises (34, 62, 157), de même que l'effet particulièrement défavorable de l'association Kanamycine-Chloramphénicol (157). Dans le domaine des concordances, on peut également retrouver la notion de rareté des antagonismes pour les associations à base de Colistine (62), ainsi que celle de l'influence de l'espèce microbienne sur les résultats, en particulier pour les Salmonella (157).

Les différentes recherches consacrées aux interactions des antibiotiques au sein des associations ont permis de fixer un certain nombre de règles générales, applicables aux effets des associations, selon le type d'action des antibiotiques en présence. Jawetz et Gunnison (117) d'une part, Manten et Wisse d'autre part (136), ont établi des schémas d'interaction que l'on peut résumer de la façon suivante (160, 161) :

1 - Les antibiotiques sont répartis selon la nature de leur pouvoir antibactérien :

- Antibiotiques bactéricides : il faut y distinguer deux sous-groupes : le premier est formé par les antibiotiques dont l'action antibactérienne s'exerce même sur les germes en phase de repos (pour les antibiotiques utilisés pour notre étude expérimentale, les Aminosides et la Colistine), le second par les antibiotiques dont l'action ne s'exerce que sur les bactéries en phase de multiplication (Ampicilline).

- Antibiotiques bactériostatiques : Tétracycline et Chloramphénicol parmi les antibiotiques que nous avons employés.

2 - A partir de cette classification des antibiotiques, leurs possibilités d'interaction sont théoriquement les suivantes :

- Association de deux antibiotiques bactéricides : synergie possible ou addition (l'effet additif correspond à la somme arithmétique des effets des deux antibiotiques isolés).

- Association de deux antibiotiques bactériostatiques : en général, effet additif.

- Association d'un antibiotique bactéricide avec un antibiotique bactériostatique : si l'antibiotique bactéricide agit même sur les germes en phase de repos, l'effet est le plus souvent additif, jamais antagoniste ; si l'antibiotique bactéricide n'agit que sur les germes en phase de division, l'association a souvent un effet antagoniste.

3 - Il ne s'agit bien entendu que d'un schéma général, qui n'a pas de valeur absolue ; dans l'ensemble, cependant, nos résultats expérimentaux sont en accord avec ces règles théoriques, (par exemple pour les associations Am-S et Co-C), de même que ceux de nombreux auteurs, en particulier Mouton et Koelman (157). Il est toutefois possible d'observer des discordances flagrantes (157) lors de l'étude in vitro de l'effet des associations : on remarquera en particulier, dans nos résultats, la fréquence des synergies observées pour l'association Ampicilline-Chloramphénicol, et l'absence d'antagonisme constatée pour l'association Ampicilline-Tétracycline, associations qui devraient, théoriquement se révéler toujours défavorables. Surtout, nous avons rencontré quelques antagonismes dans les associations d'antibiotiques du groupe des Aminosides entre eux, ce qui va à l'encontre de l'opinion selon laquelle les substances appartenant à un même groupe peuvent être associées sans aucun risque d'antagonisme (135).

L'interprétation de tels faits n'est pas simple : de nombreux facteurs interviennent in vitro, et tout particulièrement la concentration des antibiotiques en présence : il est possible d'observer, en effet, des résultats différents, voire même opposés, dans l'effet bactéricide d'une association donnée sur une souche bactérienne donnée, en utilisant des concentrations différentes d'antibiotiques (42, 157).

Nul doute également que la connaissance précise du mécanisme d'action de chaque antibiotique ne soit indispensable pour arriver à des prévisions plus exactes et plus fidèles de l'effet des associations. Nous tenterons, dans le

chapitre suivant, d'amorcer une tentative d'explication des résultats les plus significatifs que nous avons obtenus, en partant de ce que l'on connaît, à l'heure actuelle, du mécanisme d'action des antibiotiques.

Quel que soit l'intérêt des schémas théoriques d'interaction des substances antibiotiques entre elles, il est certain que l'effet d'une association peut, à l'occasion, se révéler comme assez paradoxal par rapport à son effet habituel. C'est pourquoi il est nécessaire d'orienter, sur la souche du malade, l'antibiothérapie à partir des résultats de l'étude in vitro de l'effet bactéricide des associations d'antibiotiques (18, 42, 43, 58, 95, 157, 160, 177, 192, 198). Pour ce faire, il est indispensable de mettre en oeuvre des techniques parfaitement standardisées, simples, fidèles, facilement interprétables, toutes conditions auxquelles satisfait la technique de la disposition en croix que nous avons utilisée (61).

B - CONSEQUENCES PRATIQUES .

L'utilisation des associations de deux antibiotiques, si largement répandue actuellement, doit, pour ne pas être abusive, s'appuyer sur un certain nombre de règles générales.

Il est nécessaire, avant de mettre en jeu l'antibiothérapie, de pratiquer tous les prélèvements destinés à isoler le germe en cause. Après identification, l'agent causal sera testé en vue de déterminer sa sensibilité aux antibiotiques isolés, et aux associations d'antibiotiques.

Le choix de l'association se fera en fonction d'un certain nombre de considérations, en premier lieu du résultat de l'étude in vitro. Il faut aussi tenir compte de facteurs tels que la toxicité de chaque antibiotique, sa liaison éventuelle aux protéines plasmatiques, son mode d'élimination par l'organisme, les probabilités d'apparition d'une résistance bactérienne et les phénomènes de résistance croisée (160, 161). Dans la mesure du possible, on choisira l'association donnant une synergie indiscutable, en préférant, toutefois, une indifférence entre deux antibiotiques bactéricides, à une association synergique laissant subsister un grand nombre de survivants (42, 63).

Les indications d'utilisation d'une association doivent être parfaitement connues. Un certain nombre de points sont actuellement admis : on peut associer deux antibiotiques pour plusieurs raisons :

1 - Pour obtenir une synergie bactéricide (2, 18, 19, 58, 160).

2 - Pour prévenir, ou tout au moins retarder, l'apparition d'une résistance bactérienne (150). Cette attitude paraît justifiée lorsque l'on utilise un antibiotique pour lequel le risque est grand (160, 161), ce qui est loin d'être le cas avec la majorité des antibiotiques, la Streptomycine étant, parmi ceux que nous avons utilisés, la seule à exposer au risque de voir se développer une résistance bactérienne in vivo (18, 27, 160).

3 - Certaines indications doivent rester peu fréquentes, pour ne pas dire exceptionnelles, en particulier l'association ayant pour but de diminuer la toxicité d'un antibiotique (160 161).

4 - Quant à l'emploi d'associations dans les infections plurimicrobiennes, il constitue un problème qui est sensiblement différent du cadre de notre étude expérimentale. Dans ce cas, l'antibiothérapie s'appuiera en premier lieu sur le résultat de l'antibiogramme qui doit évidemment être distinct pour chaque souche en cause.

Ainsi, nous l'avons vu, l'utilisation des associations d'antibiotiques ne doit pas être systématique. Très souvent, un seul antibiotique sera suffisant. C'est surtout dans le domaine des infections graves, chez des malades dont les défenses naturelles contre l'infection sont débordées, que l'association des antibiotiques trouvera sa pleine justification, à condition de satisfaire aux règles que nous avons rappelées brièvement. Enfin, dans certains cas, qui doivent rester du domaine de l'exception, on pourra être contraint à mettre en oeuvre une antibiothérapie associée, sans posséder toutes les données du laboratoire, en particulier lorsque se pose un véritable problème d'urgence (méningites purulentes par exemple). Dans ces cas, en s'appuyant sur les signes cliniques qui parfois orientent vers la nature de certains germes, et en utilisant alors les schémas d'interaction antibiotique, on choisira l'association la plus susceptible, à priori, d'être efficace.

A ce propos, il faut souligner que l'adjonction d'un troisième antibiotique n'est, en général, pas bénéfique : un troisième antibiotique ajoute peu à une synergie, mais majore le risque de créer un antagonisme (2).

Dans le domaine des infections à bacilles Gram négatifs (19), on peut rappeler à nouveau l'intérêt de l'association Am-S, des associations à base de Colistine et tout particulièrement Co-C, et le danger certain de créer un antagonisme en associant au Chloramphénicol un antibiotique du groupe des Aminosides, surtout si la bactérie en cause est une Salmonella.

CHAPITRE III

MECANISME D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES ASSOCIES

Dès l'apparition des premiers antibiotiques, on a cherché à comprendre leur mécanisme d'action. Très vite sont apparues l'extrême complexité des phénomènes et la diversité des modes d'activité antibactérienne. Les progrès réalisés, au cours des deux dernières décades, dans les domaines de la physiologie bactérienne et de la biochimie moléculaire, ont permis d'avancer dans la connaissance du mécanisme intime d'activité antibactérienne d'un grand nombre de substances, notamment en ce qui concerne leur pénétration dans la cellule bactérienne, la localisation de leur point d'impact, les conséquences génétiques et biochimiques qui en dépendent. Il subsiste, certes, de nombreuses inconnues justifiant les recherches qui se multiplient actuellement.

I - RAPPEL DU MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES :

Notre propos n'est pas de donner ici une vue synthétique des connaissances actuelles : des revues générales récentes auxquelles nous nous reporterons fréquemment ont fait le bilan précis de ce que l'on sait actuellement à ce sujet (84, 97, 128, 161, 162, 213). Notre intention est de rappeler le mécanisme d'action des 7 antibiotiques que

nous avons utilisés pour notre étude expérimentale des associations afin de tenter d'y trouver une explication concernant les résultats les plus significatifs que nous avons enregistrés, tant pour les antagonismes que pour les synergies.

A - PENETRATION DES ANTIBIOTIQUES DANS LA

BACTERIE : (213)

La traversée de la membrane bactérienne par la molécule d'antibiotique est encore mal connue. La première question consiste à savoir si cette pénétration est due à un phénomène purement passif ou au contraire à une intervention active entraînant la capture de la molécule d'antibiotique et son acheminement à travers la membrane. Il semble à peu près acquis que, pour qu'un antibiotique pénètre dans une cellule bactérienne, un certain nombre de conditions soient nécessaires : en premier lieu, un grand nombre de molécules présentent par unité de volume (de l'ordre de 10^{15} à 10^{16} par ml) ; ensuite l'antibiotique doit rencontrer, sur la membrane bactérienne, des sites ou des affinités chimiques, à partir desquelles un ensemble de réactions va provoquer sa pénétration dans la bactérie sensible. On ne sait cependant pas encore si un mécanisme de régulation contrôle les phénomènes de pénétration, ou si celle-ci se produit chaque fois que la molécule d'antibiotique vient en contact avec un site qui lui est favorable.

Les modalités de pénétrations sont variables en fonction de la nature de l'antibiotique, de sa concentration à l'extérieur de la bactérie, de la sensibilité ou de la résistance du germe.

1 - Ainsi, aux concentrations proches de la Concentration Minima Inhibitrice de la bactérie, les Pénicillines ne pénètrent qu'en quantité limitée, quels que soient la concentration et le temps de contact.

2 - Pour d'autres antibiotiques, il ne semble pas exister de mécanisme de régulation limitant la pénétration. C'est ainsi que la Tétracycline peut atteindre, dans le cytoplasme bactérien, une concentration beaucoup plus élevée que dans le milieu extérieur (88) ; il en est de même pour le Chloramphénicol. Quant à la Streptomycine, sa pénétration se fait en deux phases : il se produit d'abord l'apparition d'une perméase (111) induite par l'exposition du germe à l'antibiotique, puis pénétration de l'antibiotique sous l'influence de cet enzyme.

3 - Les phénomènes sont sensiblement différents pour les bactéries résistantes, quel que soit, d'ailleurs, le type de la résistance. Ainsi, les membranes des bacilles à Gram négatif résistants au Chloramphénicol deviennent imperméables à cet antibiotique. (207). Pour la Tétracycline, on a émis l'hypothèse de l'intervention, chez certains germes résistants, d'un enzyme provoquant la traversée en sens inverse de l'antibiotique qui, pourtant, se fixe initialement à l'intérieur de la bactérie dans les mêmes conditions que chez les germes sensibles (213).

B - SITES ET MECANISMES D'ACTION :

Les antibiotiques peuvent être classés dans différentes catégories sur la base de la localisation de leur site d'action. Dans certains cas, un antibiotique figure dans deux rubriques étant donné l'existence de deux sites possibles. Les connaissances concernant l'action de certains antibiotiques sont actuellement très précises, alors que pour d'autres la position qu'ils occupent dans la liste que nous allons donner est susceptible de modifications au fur et à mesure des nouvelles acquisitions (97).

1 - Antibiotiques agissant au cours de la synthèse de la paroi bactérienne.

La paroi bactérienne, différente chez les bactéries à Gram négatif et chez les bactéries à Gram positif, est synthétisée en trois étapes distinctes, qui correspondent à trois sites différents (196).

- a) les précurseurs de la paroi bactérienne sont d'abord synthétisés au niveau de la fraction cytoplasmique de la cellule ; ces substances sont au nombre de deux : l'uridine diphospho-acétylglucosamine et l'uridine diphospho-acétyl-muramyl-pentapeptide (169). Deux enzymes essentiels interviennent à ce niveau : l'alanine racémase et la D-alanyl-D-alanine synthétase (196).
- b) la deuxième étape correspond à la polymérisation, à partir des précurseurs, du mucopeptide pariétal et à son transfert, à travers la membrane cytoplasmique jusqu'à la paroi bactérienne (196).

- c) Enfin, au cours du stade ultime de la synthèse de la paroi, se produit une transpeptidation qui provoque la formation de ponts polyglycine unissant deux à deux des fragments linéaires du mucopeptide pariétal. Cette réaction se situe à la face externe de la membrane cellulaire. Elle nécessite l'intervention d'une transpeptidase et aboutit à l'élimination de D - alanine (196).

On connaît actuellement des antibiotiques qui inhibent de façon spécifique des enzymes intervenant lors des différents temps de la synthèse pariétale. C'est le cas de la Cyclosérine pour la première étape, de la Vancomycine, de la Ristocétine et de la Bacitracine pour la seconde. Le dernier stade est inhibé spécifiquement par les Pénicillines et les Céphalosporines. Nous allons brièvement rappeler ce qui se passe dans le cas des Pénicillines en nous limitant d'ailleurs le plus possible aux seuls germes à Gram négatif.

- Action des Pénicillines au niveau de la paroi:(85)

La paroi des germes à Gram négatif diffère nettement de celle des bactéries à Gram positif (85, 156) : son épaisseur est plus importante, sa teneur en protéines et en lipides est plus élevée ; elle ne contient que peu de substances réductrices, peu d'Hexosamine et pas d'acides teichoïques. L'analyse plus détaillée de sa composition objective une plus grande richesse et une plus grande variété en acides aminés dans les parois des germes à Gram négatif (en particulier acides aminés de la série aromatique et acides aminés soufrés).

La structure diffère également ; chez les bactéries à Gram négatif, la paroi est formée de trois couches : de l'extérieur vers l'intérieur, on trouve successivement une couche lipoprotidique, puis une couche lipopolysaccharidique, enfin une couche constituée par des protéines unies par des chaînes du mucocomplexe (84). Ce bref rappel de la composition et de la structure de la paroi des bactéries à Gram négatif va nous permettre d'aborder plus en détail le mode d'action des Pénicillines sur ces germes.

Les premiers travaux concernant le mécanisme d'action de la Pénicilline ont montré des modifications de l'intégrité structurale des bactéries sensibles. Assez rapidement on a mis en évidence trois sortes de phénomènes :
(128)

- La Pénicilline n'est bactéricide que sur les bactéries en phase de multiplication (169).
- Dans ces conditions, elle provoque la formation de bactéries anormales, chez lesquelles les fonctions vitales sont altérées.
- aux concentrations sub-bactériostatiques, la Pénicilline conduit à l'apparition de formes géantes, traduisant une absence de division par scissiparité.

Les Pénicillines provoquent l'inhibition de la synthèse du mucopeptide pariétal, ce qui entraîne d'une part l'accumulation, à l'intérieur du cytoplasme bactérien, d'un nucléotide qui constitue l'un des précurseurs du mucopeptide (169), d'autre part l'apparition d'une osmosensibilité de la cellule bactérienne en milieu hypotonique (85). Le point d'impact précis de ces antibiotiques dans la synthèse pariétale se situe au moment du stade de transpeptidation : l'antibiotique, présente une analogie stérique avec le dipeptide (formé par 2 molécules de D-alanine) sur lequel agit normalement la transpeptidase.

L'enzyme provoque alors la dégradation de la Pénicilline ; l'un des fragments de l'antibiotique est incorporé dans l'étape finale de la synthèse et aboutit à un complexe inactif (85, 213). Chez les bactéries à Gram négatif, l'action des Pénicillines (en particulier de l'Ampicilline) inhibe l'incorporation de l'acide diaminopimélique, constituant spécifique de la paroi ; on retrouve alors cet acide dans la composition du nucléotide qui s'accumule dans le cytoplasme.

2 - Antibiotiques provoquant une altération de la membrane cellulaire cytoplasmique :

Cette membrane, dont nous avons déjà évoqué le rôle dans les phénomènes de pénétration des antibiotiques, a une importance considérable dans les échanges de la cellule avec le milieu extérieur, et dans un certain nombre de processus aboutissant à la synthèse de composants cytoplasmiques. Elle intervient également dans les phénomènes d'oxydo-réduction et enfin dans la division bactérienne (156).

Elle est constituée par deux feuillets protéiques enserrant une couche phospholipidique, ce qui entraîne l'existence d'une hydrophilie sur les deux faces de la membrane et d'une hydrophobie en son sein (84).

Elle est interrompue par des pores dont les parois sont formées par la réunion des couches protéiques interne et externe.

Certains antibiotiques agissent directement sur la membrane cytoplasmique, de façon très rapide. D'autres n'interviennent que plus lentement, en s'opposant à la synthèse de certains de ses constituants.

- a) Antibiotiques possédant une action directe et immédiate sur la membrane.

La Colistine fait partie de ce groupe, de même que les autres Polymyxines, la Tyrothricine et la Gramacidine. Ces substances possèdent une structure identique: il s'agit d'antibiotiques polypeptidiques cycliques. Leur action bactéricide est très rapide, ressemblant à celle des agents surfactifs.

L'action sur la membrane cytoplasmique est due aux particularités de leur structure : toutes les Polymyxines, et en particulier la Colistine, contiennent dans leur molécule un groupement hydrophile et un groupement hydrophobe. Comme ils sont porteurs d'une charge positive, on peut les rapprocher des détergents cationiques, dont ils diffèrent cependant du fait de leur activité élective sur les bactéries à Gram négatif (172, 190).

La fixation de l'antibiotique sur les sites anioniques de la membrane (qui sont constitués par le groupement phosphorique des phospholipides) désoriente les complexes lipoprotéiques, ce qui entraîne une désorganisation complète de la barrière osmotique semi-perméable que constitue la membrane (190).

En fait, si le mécanisme d'action de la Colistine est essentiellement électro-physique, comme nous l'avons rappelé, il fait aussi vraisemblablement intervenir d'autres phénomènes, en particulier enzymatiques (172): étant donné l'existence de mutants résistants à la Colistine (44), il est probable qu'un système enzymatique qui dépend du gène modifié échappe alors à l'action de l'antibiotique (172).

Pour terminer, il faut mentionner les études qui ont été pratiquées au microscope électronique (119). On observe d'abord un changement de l'orientation axiale du matériel nucléaire, puis la disparition de ce matériel nucléaire, alors que des granulations apparaissent dans le cytoplasme, enfin la disparition du cytoplasme avec persistance de la membrane.

- b) Antibiotiques à action lente agissant par inhibition de la synthèse de la membrane.

En empêchant la synthèse de certains constituants de la membrane (110), par des mécanismes sur lesquels nous allons revenir, les Aminosides provoquent également, mais de façon plus progressive que les antibiotiques précédents, la libération des substances cellulaires.

3 - Antibiotiques agissant au niveau des ribosomes bactériens (217).

De nombreux antibiotiques ont été identifiés comme inhibant la synthèse des protéines. Pour un certain nombre d'entre eux, il a été possible de localiser leur site d'action au niveau du ribosome : les Aminosides agissent au niveau des sous-unités 30S, la Chloramphénicol au niveau des sous-unités 50S, les Tétracyclines, à la fois au niveau des sous-unités 30S et 50S .

Nous ne résumerons pas le rôle fonctionnel du ribosome dans la synthèse des protéines, car il paraît actuellement bien connu (215). Nous ne chercherons qu'à rappeler les principales caractéristiques des mécanismes d'action des antibiotiques agissant à ce niveau, en nous limitant toujours à ceux que nous avons utilisés pour notre étude expérimentale.

a) Aminosides :

Ces antibiotiques se fixent au niveau des sous-unités 30S. Le mécanisme d'action de la Streptomycine est le mieux connu, aussi est-ce celui que nous exposerons. Cependant, la Kanamycine et la Gentamycine possèdent un mécanisme d'action analogue (37, 143, 186, 217).

La fixation de l'antibiotique sur l'unité 30S du ribosome, chez les bactéries sensibles, provoque la déformation du complexe ribosome - ARN Messager ; il en résulte une insertion d'acides aminés en position erronée, d'où production de protéines aberrantes inactives qui vont alors s'accumuler.

Lorsqu'une bactérie, initialement sensible à la Streptomycine, devient résistante à la suite d'une mutation, il se produit un changement de structure du ribosome au niveau de la sous-unité 30S . A ce moment, l'antibiotique peut encore s'y fixer, mais n'entraîne plus alors une erreur de lecture au niveau du complexe ribosome - ARN Messager.

Par ailleurs, il semble exister un parallélisme entre le pouvoir bactéricide de l'antibiotique et l'importance des erreurs qu'il induit dans la lecture de l'information génétique. Pour qu'un effet bactéricide apparaisse, il est nécessaire que l'erreur affecte au moins la synthèse d'un enzyme intervenant dans un processus vital essentiel comme les phénomènes d'oxydo-réduction ou la synthèse de la membrane bactérienne (37).

b) Chloramphénicol :

Cet antibiotique agit au niveau des sous-unités 50S . Il se distingue des autres inhibiteurs de ces sous-unités (Macrolides et Synergistines) parce qu'il possède une activité aussi bien sur les bactéries à Gram négatif que sur celles à Gram positif (les autres ne manifestent leurs propriétés inhibitrices que chez les bactéries à Gram positif (217)).

L'action du Chloramphénicol est très spécifique : il n'entrave pas la formation des acides nucléiques, ni celle des polysaccharides ; il laisse la synthèse des parois bactériennes se poursuivre normalement; dans certains cas, on a constaté un effet de l'antibiotique sur l'incorporation d'acide diaminopimélique, mais ceci résulte probablement d'une inhibition de la production de l'enzyme responsable de cette incorporation (102). Bien que ne s'opposant pas à la fixation de l'ARN Messenger (qui a lieu sur la fraction 30S), le Chloramphénicol interfère avec les propriétés de cet ARN Messenger, par un mécanisme allostérique du complexe Chloramphénicol-ribosome (84).

Pour résumer l'état actuel des connaissances concernant le mécanisme d'action du Chloramphénicol sur la synthèse des protéines, il semble que cet antibiotique provoque l'inhibition de l'extention de la chaîne peptidique et de la libération du polypeptide plutôt que celle de l'initiation de la biosynthèse des molécules protéiniques (102).

c) Tétracyclines :

Plusieurs mécanismes d'action ont été proposés pour expliquer les propriétés antibactériennes de ces antibiotiques.

Il est certain que les Tétracyclines se comportent, dans certaines circonstances, comme des chélateurs (en particulier de l'ion Magnésium) (126).

Cependant, l'inhibition de la synthèse des protéines représentée, sans doute, leur mécanisme d'action le plus important (126 , 128).

Le site d'action essentiel des Tétracyclines est le ribosome, et plus particulièrement sa sous-unité 30S . L'étude de la fixation de l'antibiotique sur le ribosome (par marquage radio-actif) a montré qu'elle s'effectue à la fois sur les sous-unités 30 S et 50 S avec une nette prédominance pour les premières (126, 217).

Il subsiste encore, à l'heure actuelle, de nombreuses imprécisions concernant le mécanisme exact par lequel l'antibiotique bloque la synthèse des protéines au niveau du ribosome. Il existe d'ailleurs des contradictions dans les résultats des expérimentations entreprises pour résoudre ce problème. Il semble cependant que les Tétracyclines empêchent l'incorporation de l'acide aminé au peptide en formation (128), peut-être en inhibant la fixation sur le ribosome du complexe ARN Transfert-acide aminé (126).

L'étude des mutants résistants à la Tétracycline n'a pas permis de découvrir un système de synthèse protéique résistant à l'antibiotique. La plupart des résistances semblent en rapport soit avec une altération de la perméabilité de la cellule bactérienne à la Tétracycline, soit avec son inactivation par un mécanisme enzymatique (217).

II- TENTATIVE D'EXPLICATION DE QUELQUES RESULTATS EXPERIMENTAUX : HYPOTHESES SUR LE MECANISME D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES ASSOCIES.

Le mécanisme d'action des antibiotiques apparaît donc comme la somme de phénomènes très complexes que l'on commence seulement à connaître. En utilisant les notions que nous venons de rappeler, il nous a paru intéressant de tenter de comprendre certains résultats enregistrés lors de notre étude expérimentale de l'effet bactéricide des associations d'antibiotiques.

Nous tenons d'emblée à préciser que notre intention n'est pas de parvenir à fixer des lois générales : nous l'avons vu, si le résultat de certaines associations manifeste parfois une tendance générale à la synergie ou à l'antagonisme, seule l'étude *in vitro* du pouvoir bactéricide de l'association sur la souche microbienne en cause est susceptible de fournir une indication précise. Notre but est plus modeste : il nous paraît possible, par des hypothèses, d'expliquer des résultats qui nous ont paru ou très significatifs, ou en contradiction avec les règles générales de Jawetz et Gunnison. Nous ne reviendrons pas sur certains faits qui sont presque classiques, comme l'antagonisme des associations Pénicillines - Tétracyclines (la Tétracycline, en provoquant une bactériostase, empêche l'action de la Pénicilline qui ne se manifeste que sur les bactéries en phase de multiplication).

Dans le cadre que nous venons ainsi de définir plusieurs explications nous paraissent plausibles, que nous tenterons d'illustrer par des exemples.

A - ANTAGONISMES :

La notion d'antagonisme pourrait répondre à l'un des mécanismes suivants : dans certaines conditions, l'action de l'un des deux antibiotiques entrant dans l'association aboutirait à la suppression ou à la modification du point d'impact de l'autre, ou s'opposerait à sa captation ou à son transport jusqu'à son site d'action. Cette hypothèse nous paraît compatible avec l'explication des antagonismes que nous avons observés pour les associations entre le Chloramphénicol et certains Aminositides, ainsi que pour ceux enregistrés lors des associations entre deux Aminositides.

1 - Antagonismes entre le Chloramphénicol et les Aminositides.

Nous avons déjà signalé que la pénétration de la Streptomycine dans la bactérie nécessite l'intervention d'une perméase induite. Or, le Chloramphénicol agit comme un inhibiteur de la synthèse des protéines au niveau du ribosome. Il est donc susceptible de s'opposer à la synthèse de la perméase et, par conséquent, à la pénétration de la Streptomycine dans la bactérie, d'où antagonisme. Une telle éventualité a d'ailleurs été envisagée : en effet, on a pu montrer expérimentalement que le Chloramphénicol peut s'opposer à l'action

léthale de la Streptomycine ; par contre, cette action se manifeste lorsque le Chloramphénicol est ajouté quelque temps après la Streptomycine (128).

Etant donné les analogies structurales qui existent entre les Aminositides, il nous semble possible que, comme pour la Streptomycine, une perméase soit indispensable à leur pénétration. L'explication pourrait donc être valable aussi pour les antagonismes entre le Chloramphénicol et les autres Aminositides.

En fait, formulée ainsi, cette hypothèse ne serait pas satisfaisante : elle serait en contradiction avec les synergies que nous avons observées, bien que plus rarement, parmi ces associations (en particulier pour l'association Streptomycine - Chloramphénicol). On peut alors penser que le fait déterminant est constitué par la vitesse respective des deux phénomènes suivants : d'une part l'élaboration, par la bactérie, de la perméase qui permet la pénétration de l'Aminoside, d'autre part l'inhibition de la synthèse des protéines par le Chloramphénicol.

Chez les bactéries où le second phénomène se produit plus rapidement que le premier on observerait donc un antagonisme ; inversement, lorsque la synthèse de la perméase intervient plus vite que la mise en jeu de l'action du Chloramphénicol au niveau du ribosome, il en résulterait une synergie.

Il nous semble que, parmi les nombreux facteurs qui interviennent probablement sur ces phénomènes, l'espèce microbienne joue un rôle prépondérant : ainsi, chez les Salmonella où nous avons constamment observé un antagonisme pour l'association Kanamycine - Chloramphénicol, l'élaboration de la perméase ne pourrait se réaliser que lentement.

2 - Antagonismes observés dans les associations entre certains Aminositides.

Les antagonismes que nous avons enregistrés dans ce cas sont rares. Ils proviennent peut-être dans trois sortes de facteurs :

- Intervention d'une perméase.
- Site d'action commun et mécanismes d'action semblables.
- Activité antibactérienne inégale d'un antibiotique à l'autre sur une même souche. Or, de l'ensemble de nos résultats du chapitre I, il nous paraît ressortir que, probablement, la Streptomycine est moins efficace que la Kanamycine et la Gentamycine.

L'analogie stérique semble être déterminante. En effet, à la faveur de la grande parenté structurale qui existe entre ces antibiotiques, nous pensons que pourraient se produire des phénomènes de compétition entre ces antibiotiques ; ces phénomènes pourraient intervenir à plusieurs stades : soit au niveau des récepteurs sur la membrane bactérienne, soit lors de la pénétration dans la bactérie, soit au moment de la fixation de l'antibiotique sur le ribosome.

Dans ces conditions, si pour une raison quelconque c'est l'antibiotique le moins actif qui est capté ou fixé, il s'en suivrait un antagonisme. Le fait que les rares antagonismes de ce type que nous avons observés concernent toujours l'association entre la Streptomycine et un autre Aminoglycoside (Kanamycine ou Gentamycine), nous semble corroborer notre hypothèse puisque la Streptomycine paraît être le moins actif des deux antibiotiques entrant dans l'association.

B - SYNERGIES .

Plusieurs mécanismes pourraient expliquer une synergie : lorsque les deux antibiotiques de l'association possèdent un point d'impact et des mécanismes d'action différents et complémentaires, ou lorsque l'un des antibiotiques favorise, par son action, la pénétration ou le mécanisme d'action de l'autre.

De tous nos résultats expérimentaux, l'un des plus nets concerne les associations à base de Colistine : les synergies s'y observent fréquemment ; les antagonismes y sont exceptionnels. Or, l'une des principales caractéristiques de l'activité antibactérienne de la Colistine est la rapidité avec laquelle elle intervient. Sa fixation directe et immédiate sur la membrane cytoplasmique ne fait intervenir aucun processus enzymatique, mais simplement des phénomènes de polarité électrique. Il en résulte que, dans une association à base de Colistine, cet antibiotique est pratiquement toujours

celui qui agit le premier. Comme l'action de la Colistine entraîne très vite une désorganisation de la membrane bactérienne qui cesse dès lors de jouer son rôle de membrane semi-perméable, on conçoit que la pénétration de l'autre antibiotique associé puisse en être facilitée, tant sur le plan de la vitesse que sur celui de la quantité pénétrant dans la bactérie, d'où synergie fréquente. Une telle théorie a d'ailleurs été formulée pour les synergies entre la Colistine et les Sulfamides et a reçu un début de confirmation expérimentale (91). Ces faits seraient en accord avec l'absence d'antagonisme et la fréquence des synergies qui nous semblent caractériser les associations à base de Colistine.

Il en est ainsi pour les synergies très souvent observées dans l'association de la Colistine avec le Chloramphénicol, chez de nombreuses espèces bactériennes et en particulier chez les Salmonella. Les deux hypothèses peuvent s'appliquer à la synergie Chloramphénicol - Colistine : les points d'impact des deux antibiotiques sont différents et peuvent donc être complémentaires ; d'autre part, il est concevable que la désorganisation de la membrane par la Colistine favorise la pénétration du Chloramphénicol. Ceci semble d'ailleurs corroboré par le fait que les associations entre la Colistine et d'autres antibiotiques bactériostatiques dont le point d'impact est situé sur la particule ribosomale 30 S, comme les Tétracyclines, sont moins souvent synergiques. Ce fait pourrait s'expliquer par la taille plus importante de la molécule de Tétracycline par rapport au Chloramphénicol (la pénétration étant davantage facilitée par la Colistine pour le Chloramphénicol que pour la Tétracycline).

Les idées que nous venons d'exposer ne prétendent pas donner une image fidèle et précise de la réalité. En effet, notre connaissance actuelle du mécanisme d'action des antibiotiques est encore très imparfaite et fragmentaire, si bien que toutes les hypothèses que l'on peut envisager risquent de devenir rapidement caduques lorsque de nouvelles acquisitions seront faites dans ce domaine. En fait, seule l'expérimentation est capable de confirmer ou d'infirmer ces explications. Il nous semble, cependant, que ces hypothèses sont susceptibles de constituer une base de départ pour des recherches concernant le mécanisme d'action des antibiotiques utilisés en association. Dans le cas particulier des antagonismes entre le Chloramphénicol et les Aminocyclitolides, on pourrait

envisager à l'aide d'antibiotiques marqués, l'étude des vitesses de fixation des Aminosides et des processus qui sont sous la dépendance de l'action du Chloramphénicol, en utilisant les Salmonella qui nous semblent être, dans ce domaine , les bactéries offrant le plus d'intérêt.

C O N C L U S I O N

Les bacilles à Gram négatif occupent actuellement une place importante en pathologie infectieuse, tout particulièrement en milieu hospitalier. Les localisations qu'ils déterminent sont multiples ; leur gravité tient à la fois à la virulence de certaines espèces, à la fragilité fréquente du terrain sur lequel elles surviennent et surtout à la résistance générale de ces bactéries aux antibiotiques. Cette résistance tend d'ailleurs à s'aggraver à la faveur de multiples circonstances, au premier rang desquelles figure la possibilité de transmission de facteurs de résistance par des éléments extra-chromosomiques.

1 - Nous avons étudié l'activité bactériostatique des antibiotiques sur 1403 souches de bacilles à Gram négatif isolées en 1968 au Laboratoire de Bactériologie-Virologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Clermont-Ferrand.

a) - Certaines espèces se mettent en évidence à la fois par leur fréquence dans le déterminisme des localisations infectieuses et par leur résistance à un grand nombre d'antibiotiques : ceci est particulièrement net pour les *Enterobacter*, les *Serratia* et les *Pyocyaniques*. L'une des particularités de notre enquête provient d'une épidémie due à *Salmonella oranienburg*, ayant affecté le Service de Pédiatrie. Elle explique à la fois le nombre inhabituel des infections à *Salmonella*, et l'état de la sensibilité aux antibiotiques de ces bactéries, du fait de la multirésistance de la souche de *Salmonella oranienburg*. Enfin, les *Providencia* nous sont apparues comme les germes les plus résistants aux antibiotiques : ceci doit faire craindre, dans l'avenir, une augmentation de la fréquence des infections causées par ces bactéries.

b) - Parmi les 11 antibiotiques dont nous avons étudié l'action, certains possèdent des propriétés antibactériennes particulièrement intéressantes sur les bacilles à Gram négatif. En premier lieu, la Gentamycine, active sur la quasi totalité des souches, même les plus résistantes, apparaît comme un produit majeur, inégalé dans ce domaine à l'heure actuelle : son efficacité demande d'ailleurs à être sauvegardée, par la restriction de ses indications aux infections les plus graves, ou à celles qui sont dues à un germe présentant une sensibilité exclusive à cet antibiotique. A un degré moindre, la Colistine conserve, après plusieurs années d'utilisation une activité appréciable sur de nombreuses espèces et surtout sur les Pyocyaniques. Elle est, malheureusement, totalement inefficace sur les bactéries de la tribu des Proteae. Les autres substances ont une action très inconstante selon les espèces ; il faut insister, cependant sur l'intérêt de certains dérivés d'origine synthétique (Nitrofuranes, Acide Nalidixique et Nitroxoline), actifs sur un grand nombre de souches mais dont les indications se limitent encore aux seules infections intestinales et urinaires.

2 - Pour compléter notre approche de l'activité des antibiotiques sur les bacilles à Gram négatif, nous avons étudié, par la méthode de la "disposition en croix", dérivée du "transfert sur cellophane" l'effet bactéricide des associations d'antibiotiques sur 62 souches appartenant aux familles des Enterobacteriaceae et des Pseudomonadaceae, soit 512 associations.

a) - Certaines associations manifestent une nette tendance à donner soit des antagonismes, soit des synergies. Parmi les premières, particulièrement défavorables nous sont apparues les associations Kanamycine-Chloramphénicol et Streptomycine-Tétracycline. Inversement, nous avons observé, avec une grande fréquence, des synergies pour les associations Ampicilline-Streptomycine et surtout Chloramphénicol-Colistine.

b) - L'interprétation des résultats en fonction de l'antibiotique de base fait apparaître la nette supériorité des associations à base de Colistine : cet antibiotique, en effet, ne donne qu'exceptionnellement lieu à des antagonismes lorsqu'il est associé ; de plus, les associations à base de Colistine sont souvent synergiques.

c) - Le troisième aspect de nos résultats concerne l'influence de la nature des germes sur l'effet bactéricide des diverses associations. Il nous semble, à ce titre, que les germes du genre *Salmonella* présentent un intérêt particulier : chez ces bactéries, en effet, le comportement des associations paraît très difficile à prévoir, étant donné que synergies et antagonismes s'y observent avec une grande fréquence. C'est ainsi, que chez les *Salmonella*, l'association Chloramphénicol-Colistine s'est toujours révélée synergique, alors que l'association Kanamycine-Chloramphénicol a été constamment défavorable.

3 - La complexité des facteurs influençant le comportement des antibiotiques utilisés en association et les résultats parfois paradoxaux que l'on peut observer dans certains cas, confirment la nécessité d'orienter l'antibiothérapie associée à partir de l'étude "in vitro" de l'effet bactéricide des associations d'antibiotiques sur chaque souche microbienne. En fait, qu'il s'agisse de comprendre le comportement général des antibiotiques au sein des associations, ou d'expliquer d'apparentes divergences parmi les résultats expérimentaux, il est certain que la solution de tous ces problèmes sous-entend une connaissance précise du mécanisme d'action des substances antibiotiques. C'est ainsi que, partant de ce que l'on sait actuellement du mécanisme d'action des antibiotiques, nous avons tenté, dans la dernière partie de notre travail, d'expliquer les résultats les plus intéressants et les plus significatifs que nous avons enregistrés lors de notre étude expérimentale de l'effet bactéricide des associations. Ainsi, il nous semble que les antagonismes observés pour les associations entre le Chloramphénicol et certains Aminosides (Kanamycine et Gentamycine) pourraient être rattachés à l'inhibition, par le Chloramphénicol, de la synthèse de la perméase qui est nécessaire pour que s'effectue la pénétration de l'Aminoside dans la bactérie. Quant à la fréquence des synergies qui caractérise les associations à base de Colistine, elle pourrait s'expliquer par l'action de cet antibiotique qui entraîne une désorganisation de la membrane cellulaire, d'où pénétration plus facile de l'autre antibiotique entrant dans l'association. En fait, nos explications ne constituent que des hypothèses, que seule une expérimentation ultérieure pourra confirmer ou infirmer.

L'acuité et la gravité des problèmes posés aujourd'hui par les infections dues aux bacilles à Gram négatif nous incitent à reformuler les principes actuels de l'antibiothérapie :

1 - Il faut restreindre l'utilisation de l'antibiothérapie préventive (155).

2 - L'identification de la ou des bactéries responsables, ainsi que la détermination de leur sensibilité aux antibiotiques utilisés seuls ou en association constituent une étape indispensable.

3 - La prescription d'un antibiotique doit être pesée en fonction d'arguments microbiologiques et pharmacologiques. "Ce serait, actuellement, une impardonnable faute que de confier au hasard, par excès de confiance, le choix des indications thérapeutiques " (200).

4 - Lorsqu'une association s'avère nécessaire, elle ne doit pas comporter plus de deux antibiotiques, l'adjonction d'un troisième majorant considérablement le risque de créer un antagonisme.

Quelle que soit l'importance d'une antibiothérapie correcte, il n'en est pas moins indispensable "de conserver et de perfectionner les règles d'hygiène et d'asepsie rigoureuse, nées au siècle dernier des découvertes de Pasteur". Pour pallier la menace que constituent aujourd'hui les infections causées par des bactéries multirésistances, il est nécessaire "de mettre en place et de renforcer l'infrastructure microbiologique capable de faire face à l'émergence de ces maladies nouvelles" et d'obtenir "une coordination étroite entre bactériologistes et cliniciens pour critiquer sans cesse le rôle pathogène des germes, l'action des antibiotiques et la réponse du terrain" (153).

Vu, le 23 Mai 1969

Le Doyen

G. MEYNIEL

Vu, le 22 Mai 1969

Le Président de Thèse

R. VAURS

Vu et Permis d'Imprimer

N° M 25/69

Le 13 Juin 1969

Le Doyen

G. MEYNIEL

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABRAMS I.F. & coll.
A Salmonella newport outbreak in a premature nursery with a one-year follow-up.
Pediatrics 1966, 37, 616-623.
- 2 - ACAR J.F. -
Les associations d'antibiotiques.
Concours méd., 1967, 89, 1647-1656.
- 3 - ACAR J.F., DUVAL J., PEROL Y. et VERGEZ P. -
Epreuves liées à l'usage des antibiotiques.
Rev. Prat. 1967, 17, 1241-1246.
- 4 - ACAR J.F. -
Dynamique de l'évolution des bactéries dans les infections urinaires traitées par les antibiotiques.
Soc. Fr. Microbiol. Séance du 5 Décembre 1968.
- 5 - AKIBA T. -
Mécanisme du développement de la résistance chez les Shigella. (en Japonais)
Proc. 15th Gen. Meeting of the Japan Med. Assoc. 1959, 5, 299.
- 6 - ALTUCCI P., SAPIO U. & ESPOSITO E. -
Gentamicin : antibacterial activity "in vitro" and clinical studies.
Chemotherapia (Basel) 1966, 10, 312-320.
- 7 - AMIEL Cl. et coll. -
A propos de 18 observations d'infections à "pseudomonas" du nouveau-né. Considérations épidémiologiques.
Arch. franç. Pédiat. 1966, 23, 413-434.
- 8 - ANDERSON E.S. -
Transferable antibiotic resistance.
Brit. med. J., 1965, 229.

- 9 - ANDERSON E.S. -
Facteurs de transfert et résistance aux antibiotiques
chez les Entérobactéries.
Ann. Inst. Pasteur, 1967, 112, 547-563.
- 10 - ANDERSON K.N., KENNEDY R.P., PLORDE J.J.,
SCHULMAN J.A. et PETERSDORF R.G. -
Evaluation of ampicillin in Gram-Negative infections.
in Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
Washington. Sylvester J.C. (Ed.), 1963, 325-330.
- 11 - ANDERSON K.N., KENNEDY R.P., PLORDE J.J. &
coll. -
Effectiveness of ampicillin against Gram-negative
bacteria. "In vitro" and "in vivo" studies of a new
antibiotic.
J. Amer. med. Ass., 1964, 187, 555-561.
- 12 - AUBERTIN J. -
Sur 72 observations de méningites purulentes de
l'adulte.
Gaz. Hôp., 1965, 13, 595-606.
- 13 - BARBER M. & WATERWORTH P.M. -
Activity of gentamicin against "Pseudomonas" and
hospital staphylococci.
Brit. med. J., 1966, 203-205.
- 14 - BAROIS A. et RAPIN M. -
Les septicémies à Escherichia Coli.
Rev. Prat., 1966, 16, 1145-1156.
- 15 - BARON G. et BEERENS H. -
Considérations sur la sensibilité aux antibiotiques
des genres Klebsiella et Enterobacter.
Soc. Fr. Microbiol. Séance du 5 Décembre 1968.
- 16 - BASTIN R. -
Infections bactériennes d'actualité.
Rev. Prat. 1962, 12, 1857-1864.
- 17 - BASTIN R., VERLIAC F., LAPRESLE Cl., DAVID V.
et HAZAN J. -
Septicémie à Aerobacter cloacae guérie par antibio-
thérapie et corticothérapie.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1963, 114,
249-254.
- 18 - BASTIN R., LAPRESLE Cl., ACAR J.F. et GUIBERT J.-
Les associations médicamenteuses en pathologie
infectieuse.
Thérapie, 1964, 19, 9-17.

- 19 - BASTIN R. et ACAR J.F. -
L'antibiothérapie des infections à bacilles Gram-négatifs.
Thérapie, 1965, 20, 1371-1387.
- 20 - BASTIN R., FROTTIER J. et PECHERE J.C. -
Les maladies infectieuses en 1967.
Rev. Prat. 1967, 17, 2541-2545.
- 21 - BASTIN R. -
Quelques principes directeurs en antibiothérapie.
Rev. Prat. 1968, 18, 4739-4749.
- 22 - BASTIN R., FROTTIER J., PECHERE J.C. et COLAMY C. -
Septicémies à bacilles gram négatifs : critères de diagnostic et antibiothérapie.
Soc. Fr. Microbiol. Séance du 5 Décembre 1968.
- 23 - BAUDENS J.G. et CHABBERT Y.A. -
Analyse des facteurs de résistance transférables isolés en France.
Ann. Inst. Pasteur, 1967, 112, 565-580.
- 24 - BAUDENS J.G. -
Fréquence des transferts de résistance in vivo.
Soc. Fr. Microbiol. Séance du 5 Décembre 1968.
- 25 - BERTOYE A. et VINCENT P. -
Pathologie infectieuse et antibiothérapie.
Vie méd. (Evolution méd. théér.) 1966, 47, 89-97.
- 26 - BOUANCHAUD D.H. -
Recherche colorimétrique de l'estérification du chloramphénicol sur les Entérobactéries et les Staphylocoques porteurs de caractères de résistance transférable.
Ann. Inst. Pasteur, 1967, 113, 59-66.
- 27 - BOUANCHAUD D.H., BAUDENS J.G. et CHABBERT Y.A. -
La résistance aux antibiotiques.
Rev. Prat., 1968, 18, 4707-4719.
- 28 - BOUANCHAUD D.H. -
La résistance extrachromosomique aux antibiotiques. (Quelques aspects génétiques et épidémiologiques).
Bull. Inst. Pasteur, 1969, 67, 683-702.

- 29 - BOURSE R. et MONNIER J.J. -
Introduction à l'étude de la sensibilité bactérienne
à la colistine.
Analyse des résultats obtenus par quatre laboratoires.
Ann. Inst. Pasteur, 1961, suppl. au N° 4, 7-13.
- 30 - BRISOU J., DE RAUTLIN DE LA ROY Y., DENIS F.
et SUDRE-VERIN C. -
Sensibilité in vitro à la Céphaloridine de 466 souches
de bacilles à gram-négatif.
Soc. Fr. Microbiol. Séance du 5 Décembre 1968.
- 31 - BRIZUELA W., MACHADO E. & CENTENO R. -
A study of the sensitivity of *Pseudomonas aerugi-*
nosa to Gentamicin.
Méd. præct. (B. Aires), 1966, 261, 9-10.
- 32 - BRODHAGE H. & ESCHMANN H. -
Beobachtungen anlässlich einer kleineren *Salmonella*
typhimurium epidemie.
Praxis, 1963, 52, 111-113.
- 33 - BUETOW K.C., KLEIN S.W., LANE R.E. -
Septicemia in premature infants.
Amer. J. Dis. Child., 1965, 110, 29.
- 34 - BULGER R.J., KIRBY W.M.M. -
Gentamicin and ampicillin : synergism with other
antibiotics.
Amer. J. med. Sci., 1963, 246, 717-726.
- 35 - BURDIN J.C., LOCHARD J., SCHAACK F., EDERT M.
et GEORGES J.C. -
Epidémies d'infections pleuropulmonaires dues à
"*Serratia marcescens*" en milieu hospitalier.
Presse méd., 1967, 75, 466-468.
- 36 - BURDIN J.C., WEBER M., IMBS M.A., REGNIE M.A.
et GEORGES J.C. -
Etude comparée de l'action de quelques antibiotiques
utilisés dans le traitement des gastroentérites in-
fantiles à *E. coli* et à *Salmonella*.
Soc. Fr. Microbiol. Séance du 5 Décembre 1968.
- 37 - BURE A.M. -
La Gentamycine. Contribution à l'étude de son pou-
voir antibactérien.
A propos de 1132 souches testées au laboratoire
central de l'hôpital Claude Bernard.
Thèse Méd., Paris, 1968.

- 38 - BUTTIAUX R., BEERENS H. et TACQUET A. -
Manuel de techniques bactériologiques.
Paris, Flammarion (Ed.), 1963.
- 39 - CALVET J., COLL J. et MICHEL M. -
Méningite à Pyocyanique après résection du maxillaire supérieur.
Rev. Med. Toulouse, 1965, 1, 311-313.
- 40 - CAZARD J., LESBRE J.P., SALVADOR M. -
Un nouvel antibiotique : "le sulfate de garamycine".
Rev. Med. Toulouse, 1968, 4, 581-593.
- 41 - CHABBERT Y.A. -
Une technique nouvelle d'étude de l'action bactéricide d'antibiotiques : le transfert sur cellophane.
Ann. Inst. Pasteur, 1957, 93, 289.
- 42 - CHABBERT Y.A. -
Valeur des techniques de laboratoire destinées à orienter la thérapeutique par associations d'antibiotiques.
in WELSCH M., DUSTIN P. et DAGNELIE J.
Huit colloques de biologie clinique.
Bruxelles, Presses Académiques Européennes (Ed.), 1958, 141-188.
- 43 - CHABBERT Y.A. et PATTE J.C. -
Cellophan transfer. Application to the study of activity of combinations of antibiotics.
Appl. Microbiol. 1960, 8, 193.
- 44 - CHABBERT Y.A. et PATTE J.C. -
Type et caractères de la résistance bactérienne à la Colistine.
Ann. Inst. Pasteur, 1961, suppl. au N° 4, 44-52.
- 45 - CHABBERT Y.A. -
Courbes d'effet bactériostatique des associations de Colistine avec les Tétracyclines et la Kanamycine.
Ann. Inst. Pasteur, 1961, suppl. au N° 4, 53-58.
- 46 - CHABBERT Y.A. et COURTIEU A.L. -
La sensibilité aux antibiotiques des *Pseudomonas*, *Achromobacter* et "B5W-Bacterium anitratum".
Ann. Inst. Pasteur, 1961, suppl. au N° 6, 100-113.
- 47 - CHABBERT Y.A., MONNIER J., COURTIEU A.L.,
BOURSE R. et DE LAJUDIE P. -
Colistine.
Sem. Hôp. Paris. (Path. Biol.) 1961, 9, 2123-2125.

- 48 - CHABBERT Y.A. -
L'antibiogramme.
Saint-Mandé, Editions de la Tourelle, 1963.
- 49 - CHABBERT Y.A., BAUDENS J.G. et GERBAUD G.R. -
Variations, sous l'influence de l'acriflavine et trans-
duction de la résistance à la kanamycine et au
chloramphénicol chez les Staphylocoques.
Ann. Inst. Pasteur, 1964, 107, 678-690.
- 50 - CHABBERT Y.A. -
Transmissible resistance to six groups of antibiotics
in Salmonella infections.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1965, 380-
383.
- 51 - CHABBERT Y.A. et LE MINOR L. -
Transmission de la résistance à plusieurs antibio-
tiques chez les "Enterobacteriaceae".
I - Définition. Bactériologie générale du transfert.
Presse méd., 1966, 74, 2407-2410.
II - Bactériologie générale de la résistance (suite).
Rôle clinique.
Presse méd., 1966, 74, 2479-2484.
- 52 - CHABBERT Y.A. -
Le laboratoire d'antibiothérapie dans les méningites
purulentes.
Sem. Hôp. Paris. 1967, 43, 239-242.
- 53 - CHABBERT Y.A. -
Les Béta-lactamines : Pénicillines et Céphalosporines.
Gaz. méd. Fr., 1965, 72, 3369-3382.
- 54 - CHABBERT Y.A., BAUDENS J.G. et BOUANCHAUD D. -
Résistance extra chromosomique chez les Entérobac-
téries et les Staphylocoques.
Sem. Hôp. Paris. (Path. Biol.), 1967, 15, 1173-
1178.
- 55 - CHABBERT Y.A. et BAUDENS J.G. -
Transmission des résistances aux antibiotiques chez
les bactéries.
Gaz. méd. Fr., 1968, 75, 1403-1410.
- 56 - CHAPTAL J. et coll. -
Les méningites purulentes du nouveau-né. A propos
de 43 observations.
Montpellier méd., 1965, 108, 37.

- 57 - CHAROCOPOS S., SAKELARIDIS N., GIOGARAKIS Th. -
Méningite à *Proteus mirabilis*.
Arch. franç. Pédiat., 1963, 20, 731-734.
- 58 - CHICOINE L. -
Les associations d'antibiotiques.
Un. méd. Can., 1966, 95, 981-982.
- 59 - CLAYTON E. & coll. -
Non pigmented *Serratia marcescens*.
J. Amer. med. Ass. 1966, 197, 1059-1064.
- 60 - CLEMENT R. -
Septicémies à bacilles coliformes chez l'enfant.
Feuillets prat., 1964, 479.
- 61 - CLUZEL R., VAURS R., CLUZEL-NIGAY M. et
VERNER M. -
Une nouvelle technique d'étude du pouvoir bactéricide
des associations d'antibiotiques dérivée du "transfert
sur cellophane" : la disposition en croix.
Ann. Inst. Pasteur, 1960, 98, 928-932.
- 62 - CLUZEL R., MICHEL J., VAURS R. et CLUZEL-NIGAY
M. -
Etude comparée de l'effet bactéricide des associa-
tions d'antibiotiques à base de colistine sur les
entérobactériacées et les pseudomonadacées.
Ann. Inst. Pasteur, 1961, 101, 203-210.
- 63 - CLUZEL R., VAURS R., CLUZEL-NIGAY M. et
MICHEL J. -
Bactéricidie d'antibiotiques associés vis-à-vis d'en-
térobactériacées et de pseudomonadacées.
Sem. Hôp. Paris (Path.Biol), 1964, 12, 47-51.
- 64 - COCCHI P. & PANERO C. -
The in vitro sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa*
to gentamicin.
Minerva Pediat. 1965, 17.
- 65 - COURTIEU A.L., MONNIER J.J., DE LAJUDIE P.,
et GUILLERMET F.N. -
Le spectre antibactérien de la colistine vis-à-vis
de 1200 souches.
Ann. Inst. Pasteur, 1961, suppl. au N° 4, 14-31.
- 66 - COVELL G. -
Arthritis due to *Salmonella typhimurium*.
Brit. med. J., 1964, 5392, 1253.

- 67 - COX E.C., WHITE J.R. & FLAKS J.G. -
Streptomycin action and the ribosome.
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.), 1964, 51, 703-709.
- 68 - DAMMRON Ph. -
Enquête en milieu hospitalier sur la sensibilité aux
antibiotiques de bacilles à gram négatif.
Soc. Fr. Microbiol. Séance du 5 Décembre 1968.
- 69 - DESPRES P., HERONIN Cl., PLAINFOSSE B. et
SERINGE C. -
Discussion du rôle de "Klebsiella pneumoniae" dans
les gastro-entérites infantiles.
Presse méd., 1969, 77, 463-465.
- 70 - DE VRIES J. -
Susceptibility and resistance of bacteria to broad-
spectrum antibiotics.
Chemotherapia (Basel), 1966, 11, 178-185.
- 71 - DIMITROV D.I. -
A study on some chemotherapeutical and pharmaco-
logical properties of gentamicin.
Antibiotiki 1965, 10, 1019-1023.
- 72 - DIRIART H. et POIJOL J. -
La fièvre typhoïde du nourrisson et du petit enfant.
Gaz. Hôp., 1965, 137, 1515.
- 73 - D'OELSNITZ et coll. -
Les méningites purulentes néo-natales.
Arch. franç. Pédiat. 1965, 22, 489.
- 74 - DUBOIS O. et ZOUNGRANA R. -
Les méningites purulentes du nouveau-né dans la
région du Nord de la France. Les méningites pu-
rulentes du prématuré.
Pédiatrie, 1967, 52, 84-85.
- 75 - DUVAL J., GAUDIN H. et LE BOUAR Y. -
Enquête sur le danger actuel des bacilles gram-néga-
tifs multirésistants.
Sem. Hôp. Paris (Path. Biol.), 1967, 15, 1217 -
1221.
- 76 - DUVAL J., ATLAN G., GAUDIN H., KERZONCUF A.,
MATHIEU-SAINT-LAURENT P. et MORA M. -
Niveau et évolution de la résistance aux antibiotiques
des bacilles à gram négatif.
Soc. Fr. Microbiol. Séance du 5 Décembre 1968.

- 77 - EICKHOFF Th. C., BRUCE M.D., STEINHAEUER M.D.
et FINLAND M. -
The Klebsiella-Enterobacter-Serratia Division. Bio-
chemical and serologic characteristics and suscep-
tibility to antibiotics.
Ann. intern. Med., 1966, 65, 1163-1179.
- 78 - ELIACHAR E. et coll. -
Fonte purulente de l'oeil par bacille pyocyanique
chez un nouveau-né prématuré.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.), 1966, 42, 658.
- 79 - ELSTON H.R. & MAGNUSON C.W. - -
Lung abscess caused by nonchromogenic serratia
marcescens.
Amer. Rev. resp. Dis., 1965, 92, 624-631.
- 80 - ETIENNE M. et coll. -
La gravité des méningites bactériennes néonatales.
Sem. Hôp. Paris, 1965, 41, 421.
- 81 - EWING W.H. & EDWARDS P.R. -
The principal divisions and groups of enterobacteria-
ceae and their differentiation.
Internat. Bull. Bact. Nomen. Tax., 1960, 10, 1.
- 82 - FIELD B.N., UWAYDAH M.M., KUNZ L.J. & SWARTZ
M.N. -
The so called " Paracolon " bacteria. A bacteriologic
and clinical reappraisal.
Amer. J. Med., 1967, 42, 89-106.
- 83 - FLEURETTE J., CHASSIGNOL S. & MOULIN A. -
Evolution de la sensibilité à 6 antibiotiques de 1000
souches d'E. coli entéropathogènes isolés au cours
de 2 périodes : 1961-1964 et 1967-1968.
Soc. Fr. Microbiol. Séance du 5 Décembre 1968.
- 84 - FLOUVAT B., GIROUD J.P. & LECHAT P. -
Données actuelles sur le mécanisme biochimique
d'action des antibiotiques antibactériens.
Gaz. méd. Fr., 1969, 76, 459-473.
- 85 - FLYNN E.H. & GODZESKI C.W. -
Penicillins and Cephalosporins. In vitro.
in Antibiotics. Vol. I. Mechanism of action.
New-York, Springer-Verlag (Ed.), 1967, 2-19.
- 86 - FOSSAT P. -
Contribution à l'étude du pronostic actuel de la fiè-
vre typhoïde de l'enfant. A propos de 171 cas.
Thèse Méd., Marseille, 1965.

- 87 - FOURRIER A., NIGUET J.C. et CAMIER P. -
Importance des infections intestinales en milieu
hospitalier infantile. (A propos de 271 observations).
Lille méd., 1966, 11, 1230-1240.
- 88 - FRANKLIN T.J. -
Mode of action of the tetracyclines.
in Biochemical studies of antimicrobial drugs.
Cambridge, Newton, B.A. & Reynolds, P.E. (Ed.)
1966, 192-212.
- 89 - FREDERICQ P. -
La riposte des bactéries à l'attaque par les antibio-
tiques. Mécanismes de résistance et danger de sé-
lection de souches résistantes chez les Entérobacté-
ries.
Bull. Acad. roy. Méd. Belg. 1966, 6, 619-631.
- 90 - FROTTIER J. et CHRISTOL D. -
Rôle actuel du laboratoire dans la conduite de l'an-
tibiothérapie.
Rev. Prat. 1968, 18, 4721-4736.
- 91 - GALE G.R. & ODELL C.A. -
Antagonism of colistin-sulphonamide synergism by
para-aminobenzoic acid.
Nature, 1966, 209, 1357.
- 92 - GARROD L.P. & WATERWORTH P.M. -
Methods of testing combined antibiotic bactericidal
action and the significance of the results.
J. Clin. Path., 1962, 15, 328.
- 93 - GASPARD E., DELBOY C. et FARISSE P. -
Infections respiratoires à bacilles pyocaniques.
Marseille méd., 1963, 100, 1241-1262.
- 94 - GODZESKI C.W. et FLYNN E.H. -
Penicillins and Cephalosporins. In the Host.
in Antibiotics. Vol. I. Mechanism of action.
New-York, Springer-Verlag (Ed.), 1967, 20-39.
- 95 - GORI E. -
Le associazioni di antibiotici : finalità cliniche e
loro controllo sperimentale:
Aggiornamenti in Chemioantibioticoterapia.
Soc. It. Chemoter. (Milano), 1962, 2, 99.
- 96 - GORI E. -
Une méthode d'évaluation quantitative des effets des
associations médicamenteuses appliquée aux anti-
biotiques.
Sem. Hôp. Paris (Path.Biol.), 1967, 15, 148-153.

- 97 - GOTTLIEB D. & SHAW P.D. -
Antibiotics. Vol. I. Mechanism of action.
New-York, Springer-Verlag (Ed.), 1967.
- 98 - GOULON M., RAPIN M., BAROIS A., BAGROS Ph.
et BOASSON M. -
Les septicémies à *Serratia marcescens*. (à propos
de 3 observations).
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1967, 118,
627-647.
- 99 - GUERINEAU P., BORIES S., GRELLIER L., et PLAS-
SART H. -
Les méningites à *Salmonelle* du Nourrisson.
Arch. franç. Pédiat., 1964, 21, 753-761.
- 100 - GUIBERT J.M.C. -
L'antibiothérapie dans les états septicémiques.
(Etude critique et analyse de 150 observations).
Biol. méd. 1965, 54, 647-760.
- 101 - GUNNISON J.B. & JAWETZ F. -
Sensitivity tests combinations of antibiotics :
unsuitability of disc method.
J. Lab. clin. Med., 1953, 42, 163.
- 102 - HAHN F.E. -
Chloramphenicol.
in Antibiotics. Vol. I. Mechanism of action.
New-York, Springer-Verlag (Ed.), 1967, 308-330.
- 103 - HALTALIN K.C. & NELSON J.D. -
Coliform septicemia complicating shigellosis in
children.
J. Amer. med. Ass., 1965, 192, 441-443.
- 104 - HAMERSMA T. -
Die Antibiotikum-sensitiviteit van Gram-negatiwe
Organismes by die Karl Bremer-Hospitaal 1960-1965.
S. Afr. med. J., 1966, 40, 620-622.
- 105 - HATT J.J. et PETIOT P. -
Affections à pyocyanique du nouveau-né et de l'enfant.
Pédiatrie, 1963, 18, 975-978.
- 106 - HAUDUROY P., TANNER F. et PILLOUD C. -
De l'hétérogénéité des caractères de résistance aux
antibiotiques des cultures pures bactériennes.
Ann. Inst. Pasteur, 1964, 106, 928-930.

- 107 - HEILMAN T.L. & BERG G. -
Shigella alkalescens as a cause of hemorrhagic
cystitis.
Amer. J. clin. Path., 1966, 46, 225.
- 108 - HERZOG B. et BUHLER U. -
La méningite purulente chez l'enfant.
Ann. Paediat. (Basel), 1965, 205, 173.
- 109 - HUREZ A., NEVOT P., DEBRAY H., JOLY B. et
DENIMAL C. -
Un cas de méningite à Moraxella duplex avec septi-
cémie
Arch. franç. Pédiat., 1962, 19, 1294-1299.
- 110 - HURWITZ Ch. -
Mechanism of action of Streptomycin.
in Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
Washington, Sylvester J.C. (Ed.), 1963, 371-386.
- 111 - HURWITZ C. & ROSANO C.L. -
Evidence for a streptomycin permease.
J. Bact., 1965, 90, 1233-1237.
- 112 - INNIS W.E. & MC EVOY J.J. -
Studies on the effect of gentamicin on "Proteus
vulgaris".
Canad. J. Microbiol., 1967, 13, 243-246.
- 113 - JACOBY G.A. & GORINI L. -
The effect of Streptomycin and other Aminoglycoside
Antibiotics on Protein synthesis.
in Antibiotics. Vol. I. Mechanism of action.
New-York, Springer -Verlag (Ed.), 1967, 726-747.
- 114 - JANBON M., BERTRAND A. et coll. -
Méningites à Pseudomonas aeruginosa d'inoculation
tympanique par sonde thermométrique.
Arch. franç. Pédiat., 1966, 23, 199-206.
- 115 - JANBON M., BERTRAND A., POURQUIER M. et
MILANE J. -
Considérations sur les infections iatrogéniques dans
un centre de réanimation respiratoire.
in Premier colloque européen sur l'hospitalisme :
les contaminations intra-hospitalières par le Sta-
phylocoque et l'antibiothérapie antistaphylococcique.
Paris, Maison de la Chimie, 2 et 3 Décembre 1966,
90-99.

- 116 - JAO R.L. & JACKSON G.G. -
Gentamicin sulfate, new antibiotic against Gram-negative bacilli.
Laboratory, pharmacological and clinical evaluation.
J. Amer. med. Ass., 1964, 189, 817-822.
- 117 - JAWETZ E. & GUNNISON J.B. -
Studies of antibiotic synergism and antagonism. A scheme of combined antibiotic action.
Antibiot. and. Chemother., 1952, 2, 243.
- 118 - KARPAS C.M. & BOMAN L. -
The significance of Klebsiella enteritis. A study of 7 cases.
Amer. J. clin. Path., 1966, 46, 632-640.
- 119 - KAYE J.J. & CHAPMAN G.B. -
Cytological aspects of antimicrobial antibiosis. III. Cytologically distinguishable stages in antibiotic action of colistin sulfate on "Escherichia coli".
J. Bact. 1963, 86, 536-543.
- 120 - KENEL F., FISCHBACHER W., HAMMER B., MODDE H., WEBER H., WEBER M., WEGMANN T. & WIESMANN E. -
Eine typhusepidemie bei schulkindern.
Schweiz. med. Wschr., 1967, 97, 877-885.
- 121 - KHETARPAL S.K. -
Alcaligenes faecalis septicemia in the newborn.
Clinical Pediatrics, 1964, 3, 108-110.
- 122 - KLEIN J.O., EICKHOFF T.C. & FINLAND M. -
Gentamicin. Activity "in vitro" and observations in 26 patients.
Amer. J. med. Sci., 1964, 248, 528-544.
- 123 - KURYLOWICZ W. -
Données récentes sur les antibiotiques et leur classification.
Rev. Immunol. (Paris), 1966, 30, 253-273.
- 124 - LAMPE W.T. -
Klebsiella pneumoniae. A review of forty five and re-evaluation of the incidence and antibiotic sensitivities.
Dis. Chest, 1964, 46, 509-606.

- 125 - LAPRESLE Cl. -
Prophylaxie et traitement des infections à bacille
pyocyannique.
Rev. Prat., 1962, 12, 1933-1936.
- 126 - LASKIN A. I. -
Tetracyclines.
in Antibiotics. Vol. I. Mechanism of action.
New-York, Springer-Verlag (Ed.), 1967, 331-344.
- 127 - LELONG M., POLAERT J. et DEROUBAIX P. -
Les gastro-entérites infantiles à *Escherichia coli*
pathogènes dans la région de Lens. A propos de
308 observations.
Lille méd., 1968, 13, 684-687.
- 128 - LELUAN G. et PRASAD M. -
Mécanisme d'action des substances antibiotiques.
Chim. Ther., 1968, 3, 227-234.
- 129 - LE MINOR L. -
Le diagnostic de laboratoire des Entérobactéries.
Saint-Mandé, Editions de la Tourelle, 1963.
- 130 - LEPINTRE Y. -
Septicémies à Pyocyaniques.
Rev. Prat., 1962, 12, 1889-1897.
- 131 - LOREILLARD J. -
Les septicémies veineuses d'inoculation.
Thèse méd. Paris, 1966.
- 132 - MC CORMAC R.C. & KUNIN C.M. -
Control of a single source nursery epidemic due to
Serratia marcescens.
Pediatrics, 1966, 37, 750-755.
- 133 - MAGNUSON C.W. & ELSTON H.R. -
Infections caused by non pigmented *Serratia*. Report
of 7 cases.
Ann. intern. Med., 1966, 65, 409-418.
- 134 - MANRIQUEZ L., SALCEDO M. & BORGANO J.M. -
Clinical trials with ampicillin in typhoid fever and
paratyphoid A.
Brit. med. J., 1965, 5454, 152-153.
- 135 - MANTEN A. & WISSE M.J. -
Antagonism between antibacterial drugs.
Nature (Lond.), 1961, 192, 671.

- 136 - MANTEN A. & MEYERMAN-WISSE M.J. -
A systematic study of antibiotic antagonism.
Antonie v. Leeuwenhoek, 1962, 28, 321.
- 137 - MARTIN Cl., BEAUVIEUX Y.J. et ALBERTY J. -
Septicémies et septicopyohémies néonatales.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.), 1965, 41, 622-630.
- 138 - MARTIN Cl., BEAUVIEUX Y.J. et BILDSTEIN G. -
Septicémie néo-natale à Salmonella panama avec signes d'endocardite aiguë. Contamination transplacentaire.
J. Méd. Bordeaux, 1966, 143, 408-409.
- 139 - MARTIN R., SUREAU B., CHABBERT Y.A., MARTIN L. et HUTINEL B. -
La Colimycine.
Rev. méd. franç., 1959, 40, 1-9.
- 140 - MEDECINE ET HYGIENE. -
(Analyse critique de X.)
Le traitement des infections à bacilles pyocyaniques.
Méd. et Hyg. (Genève), 1967, 25, 831.
- 141 - MEYER B., PAUPE J. et MOULIAS R. -
Epidémie à Salmonella newport dans une collectivité de nourissons.
Arch. franç. Pédiat., 1966, 23, 325-333.
- 142 - MICHEL J., MALPUECH G., GODENECHÉ P.,
CLUZEL R. et WILLEMIN-CLOG L. -
Etude clinique et bactériologique d'une épidémie de Salmonelloses en milieu hospitalier (Salmonella oranienburg).
Soc. Fr. Pédiat., Lyon. Séance du 16 Mars 1969.
- 143 - MILANESI G. & CIFERRI O. -
Studies on the mechanism of action of gentamicin.
Effect on protein synthesis in cell-free extracts of "E. Coli".
Biochemistry, 1966, 5, 3926-3935.
- 144 - MITSUHASHI S. & HARADA K. -
Transmissible drug-resistance factors, and formation of multiple resistance.
Nature (Lond.), 1962, 195, 517-518.
- 145 - MOLLARET P. -
Allocution d'ouverture.
in Premier colloque européen sur l'hospitalisme : les contaminations intra-hospitalières par le Staphylocoque et l'antibiothérapie antistaphylococcique.
Paris, Maison de la Chimie, 2 et 3 Décembre 1966, 11-15.

- 146 - MONNET P. et coll. -
Les infections à bacille pyocyanique chez le pré-maturé.
Rev. lyon. Méd., 1967, 16, 87-100.
- 147 - MONNIER J.J. -
La kanamycine en dehors de la tuberculose.
Sem. Hôp. Paris (Path. Biol.), 1961, 9, 2127-2134.
- 148 - MONNIER J.J. et BOURSE R. -
Résistance directe et croisée des *Escherichia coli* à la colistine in vitro.
Ann. Inst. Pasteur, 1961, suppl. au N°4, 59-66.
- 149 - MONNIER J.J. et LE TALLEC Y. -
Les septicémies.
Monogr. méd. sci., 1961, 13, 11-85.
- 150 - MONNIER J.J., QUERCY J. et BOURSE R. -
Associations antibiotiques et résistance bactérienne "in vitro"
Sem. Hôp. Paris (Path. Biol.), 1961, 9, 1551-1555.
- 151 - MONNIER J.J. et BOURSE R. -
Etude biologique de l'ampicilline. Activité antibactérienne "in vitro" et concentrations humorales chez l'homme.
Sem. Hôp. Paris (Path. Biol.), 1965, 13, 1162-1169.
- 152 - MONNIER J.J. et BOURSE R. -
Résistance croisée chez les macrolides et les groupes apparentés.
Sem. Hôp. Paris (Path. Biol.), 1967, 15, 1179-1187.
- 153 - MONNIER J.J. et BOURSE R. -
Bilan et perspectives de l'antibiothérapie.
Rev. Prat., 1968, 18, 4775-4782.
- 154 - MONNIER J.J., BOURSE R., MOATTI N. et SUC Ch. -
Activité théorique comparée des antibiotiques sur les principaux bacilles gram négatifs.
Soc. Fr. Microbiol. Séance du 5 Décembre 1968.
- 155 - MORIN M. et PEROL R. -
L'antibiothérapie préventive ou "de couverture".
Rev. Prat., 1968, 18, 4769-4772.
- 156 - MOUSTARDIER G. -
Bactériologie médicale.
Paris, Maloine (Ed.), 1968.

- 157 - MOUTON R.P. & KOELMAN A. -
The interaction patterns of combined antibacterial agents.
Experiments with two agar diffusion methods.
Chemotherapy (Basel), 1966, 11, 10-26.
- 158 - MOYED H.S. -
Biochemical mechanisms of drug resistance.
Ann. Rev. Microbiol., 1964, 18, 347-366.
- 159 - MUGUET B. -
Epidémie à *Salmonella* derby dans un hôpital d'enfants.
Thèse méd. Lyon, 1965.
- 160 - NEUMAN M. -
Associations des antibiotiques antibactériens. Principes de base.
Concours méd., 1966, 88, 2741-2748.
- 161 - NEUMAN M. -
Les antibiotiques.
Monogr. méd. sci., 1968, 20.
- 162 - NEWTON B.A. -
Mechanisms of antibiotic action.
Ann. Rev. Microbiol., 1965, 19, 209-240.
- 163 - OKAMOTO S. & MIZUNO D. -
Mechanism of chloramphenicol and tetracycline resistance in "*Escherichia coli*".
J. gen. Microbiol., 1964, 35, 125-133.
- 164 - OKIAI K., YAMANAKA O., KIMURA K. & SAWADA O. -
Studies on inheritance of drug resistance between *Shigella* strains and *Escherichia coli* strains.
Nippon Iji Shinpo, 1959, 34, 1861.
- 165 - OLSEN H., FREDERIKSEN W.C. & SIBONI K.E. -
Flavobacterium meningosepticum in 8 non fatal cases of postoperative bacteriemia.
Lancet, 1965, 7399, 1294-1296.
- 166 - PAGANO P.G., BUCHI G. & SULOTTO F. -
Sensibilità "in vitro" agli antibiotici della flora batterica isolata ad alto conteggio dalle urine.
G. Batt. Virol. Immun., 1965, 58, 567-578.
- 167 - PANERO C. -
Sensibilità agli antibiotici dello "*Pseudomonas aeruginosa*".
Riv. Clin. pediat., 1965, 76, 43-50.

- 168 - PAPA F. -
Facteurs de résistance transmissibles chez les entérobactéries isolées en Algérie.
Ann. Inst. Pasteur, 1968, 115, 68-76.
- 169 - PARK J.T. -
Multiple effects of Penicillin.
in Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
Washington, Sylvester, J.C. (Ed.), 1963, 366-370.
- 170 - PATRIKIOS J., KOFFA D., CONSTANTINIDIS A.,
TSIKLALOS Ch. et KIRIACOS A. -
Les méningites à bacilles pyocyaniques après ponction lombaire et leur traitement.
Presse méd., 1964, 72, 1297-1299.
- 171 - PATTE J.C., HIRSCH H. et CHABBERT Y.A. -
Etude des courbes d'effet bactériostatique des associations d'antibiotiques.
Ann. Inst. Pasteur, 1958, 94, 621.
- 172 - PATTE J.C., CHABBERT Y.A. -
Modalités d'action antibactérienne de la colistine.
Ann. Inst. Pasteur, 1961, suppl. au N°4, 32-43.
- 173 - PECHERE J.C. -
Les antibiotiques. Présentation et propriétés générales.
Rev. Prat., 1968, 18, 4687-4705.
- 174 - PENSO G. et NEGRI R. -
Standardisation de l'antibiogramme.
Progr. immunobiol. Standard. Vol. I.
New-York, Karger (Ed.), 1964, 10-17.
- 175 - PERROT R. et coll. -
Un cas de sclérème néonatal révélateur d'une méningite à colibacilles.
Arch. franç. Pédiat., 1966, 23, 365-366.
- 176 - PINES A., REAFAT H. & PLUCINSKI K. -
Gentamicin and colistin in chronic purulent bronchial infections;
Brit. med. J., 1967, 2, 543-545.
- 177 - PORTALES A. -
Estudio microbiológico de la antibioterapia combinada.
An. Acad. Farm. (Madr.) , 1966, 32, 425-463.

- 178 - RAGAZZINI F. et coll. -
Infection néonatale causée par *Serratia marcescens*
chez les prématurés.
Ann. paediat., 1965, 205, 289.
- 179 - RAPIN M. et LE GALL J.R. -
Conduite thérapeutique pratique devant une septicé-
mie à bacille gram-négatif.
Rev. Prat., 1968, 18, 4791-4798.
- 180 - RENOUX G. et DESPAUX E. -
Importance pratique de certaines entérobactéries
en pathologie humaine.
Presse méd., 1966, 74, 367-370.
- 181 - RICHARD J. et MOINET J. -
Considérations sur la recherche des entérobactéria-
cées en clientèle pédiatrique pendant 6 ans.
Soc. franç. Pédiat. (Est et Nord), séance du 28 No-
vembre 1964.
- 182 - ROGET J. et coll. -
A propos de 33 observations de méningites aiguës néo-
natales.
Grenoble méd. chir., 1965, 3, 167.
- 183 - ROUQUES R., VIEU J.F., MIGNON F. et LEROUX-
ROBERT C. -
Epidémiologie des infections à bacille pyocyanique
dans un centre de traitement de l'insuffisance rénale.
Presse méd., 1969, 77, 509-511.
- 184 - SACHDEV K.N., SOGANI R.K., DUBE M.K. & coll. -
In vitro sensitivity of urinary Gram-negative orga-
nisms to some antibiotics and furadantin.
Indian J. Med. Res., 1966, 54, 43-47.
- 185 - SANFORD J. P. -
Pseudomonas aeruginosa.
Med. Treatment, 1966, 1189-1190.
- 186 - SARRE S.G. & HAHN F.E. -
Mode of action of gentamicin.
Trans. N.Y. Acad. Sci. 1967, 29, 575-578.
- 187 - SARROUY Ch., SABATINI R., BERGER Cl. et SE-
DAILLAN A. -
A propos d'une épidémie hospitalière de *Salmonella*
typhimurium.
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.), 1965, 41, 324-329.

- 188 - SCHERZER A.L. -
Proteus mirabilis meningitis. Report of two cases
treated with ampicillin.
J. Pediat., 1966, 68, 731-740.
- 189 - SCHNEIDER M. -
Traitement des infections à Proteus.
in Entretiens de Bichat (Thérapeutique).
Paris, Expansion Scientifique (Ed.), 1964.
- 190 - SEBEK O.K. -
Polymixins and Circulin.
in Antibiotics. Vol. I. Mechanism of action.
New-York, Springer-Verlag (Ed.), 1967, 142-152.
- 191 - SIMON C. -
Neuere Ergebnisse über die Kombinations-wirkung
von Antibiotika.
Zbl. Bakt., I. Abt. Orig., 1965, 198, 244-247.
- 192 - SIMON C. -
Zur Frage des Antagonismus bei Antibiotika- Kom-
binationen.
Chemotherapie (Basel), 1966, 11, 43-62.
- 193 - SOREL R., BARDIER A., REGNIER C. et SUAUE E.-
Utilisation de la suspension d'acide nalidixique dans
le traitement des infections urinaires et intestinales
de l'enfant.
Rev. Méd. Toulouse, 1969, 5, 67-69.
- 194 - STEG A. et ABOULKER P. -
Infections urinaires à Pyocyaniques.
Rev. Prat., 1962, 12, 1923-1930.
- 195 - STEINBERG S., LAPLANE R. et POLONOVSKI Cl.-
Enquête sur le rôle des Salmonelles en services
hospitaliers de Pédiatrie.
Bull. I.N.S.E.R.M., 1969, 24, 5-22.
- 196 - STROMINGER J.L. -
Enzymatic reactions in bacterial cell wall synthesis
sensitive to Penicillins, Cephalosporins and other an-
tibacterial agents.
in Antibiotics. Vol. I. Mechanism of action.
New-York, Springer- Verlag (Ed.), 1967, 705-713.
- 197 - SUGATHADASA A.A. & ARSECULERATNE S.N. -
Neonatal meningitis caused by new serotype of Fla-
vobacterium meningosepticum.
Brit. med. J., 1963, 5322, 37-38.

- 198 - SUREAU B. -
Les associations d'antibiotiques.
Ent. Bichat., 1964, 22-25.
- 199 - SUREAU B., BERROD J. et DZIUBINSKI Ch. -
Etat actuel des infections à *Proteus* et leur traitement
Rev. Prat., 1966, 16, 1115-1122.
- 200 - TERRASSE J., MOINADE S. et MARCHEIX J.C. -
Les consultations journalières en pathologie infectieuse.
Paris, Masson (Ed.), 1964.
- 201 - THERAPIE -
Sur quelques nouveaux antibiotiques.
Thérapie, 1966, 21, 495-500.
- 202 - THERAPIE -
Etude physique, chimique, pharmacodynamique et thérapeutique des antibiotiques. Colistine.
Thérapie, 1968, 23, 127-174.
- 203 - THIEFFRY S., JOLY J.B., HUAULT G., KACHANER J. et POHLMANN A. -
Essai thérapeutique en pédiatrie d'un nouvel antibiotique : la gentamycine.
Méd. infant., 1968, 75, 444-452.
- 204 - VANDEKERKOVE M., RICOSSE J.H. et LE-HUU-LAM-
La sensibilité aux antibiotiques des *Escherichia coli* des gastro-entérites infantiles isolés à Saigon.
Bull. Soc. Path. exot., 1963, 56, 880-886.
- 205 - VAN HEERSWYNGHELIS J. -
Les antibiotiques. Classification chimique. Considérations à leur propos.
Brux. méd., 1967, 48, 1195-1205.
- 206 - VAURS R. -
La gastro-entérite infectieuse du Nourrisson. Causes déterminantes et causes d'expansion.
Soc. Sci. méd. Clermont, Mai 1957.
- 207 - VAZQUEZ D. -
Mode of action of Chloramphenicol and related antibiotics.
in Biochemical studies of antimicrobial drugs. (6e Symp. London, 1966) 169-191.

- 208 - VERLIAC F. -
Septicémies à bacille pyocyanique. Symptômes et évolution.
Rev. Prat., 1962, 12, 1877-1887.
- 209 - VIALIER J., MOULIN A., CHASSIGNOL S., SEDAILLAN A. et BARTHE J. -
Fréquence et valeur sémiologique des Shigella isolées de coprocultures.
Soc. méd. Hôp. Lyon, séance du 21 Juin 1965.
- 210 - VIC-DUPONT et MONSAILLIER J.F. -
L'hospitalisme. Le problème vu des services de médecine et de spécialité médicales.
in Premier colloque européen sur l'hospitalisme : les contaminations intra-hospitalières par le Staphylocoque et l'antibiothérapie antistaphylococcique.
Paris, Maison de la Chimie, 2 et 3 Décembre 1966, 25-44.
- 211 - VIC-DUPONT, MONSAILLIER J.F., DUVAL J., AMSTUTZ Ph., COULAUD J.P., EMILE J.A. et VACHON F. -
Infections iatrogènes hospitalières.
Presse méd., 1967, 75, 1875-1878.
- 212 - VIC-DUPONT, DUVAL J., VACHON F., CARBON C. -
Place actuelle de la gentamycine en pathologie infectieuse.
Bilan de 18 mois d'utilisation à la clinique des maladies infectieuses.
Presse méd., 1968, 76, 1307-1310.
- 213 - VIDEAU D. -
Pénétration, site et mode d'action des antibiotiques chez la bactérie.
Cah. Méd. vét., 1968, 37, 3-18.
- 214 - VILDE J.L. -
Conduite à tenir au cours des méningites purulentes bactériennes.
Rev. Prat., 1968, 18, 4815-4819.
- 215 - WATSON J.D. -
The synthesis of protein upon ribosomes.
Bull. Soc. Chim. Biol., 1964, 46, 1399-1425.
- 216 - WEINSTEIN M.J., LUEDMANN G.M., ODEN E.M. & WAGMAN G.H. -
Gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic complex. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
Washington, Sylvester J.C. (Ed.), 1963, 1-7.

- 217 - WEISBLUM B. & DAVIES J. -
Antibiotic inhibitors of the bacterial ribosome.
Bact. Rev., 1968, 32, 493-528.
- 218 - WHITE A. -
In vitro activity of gentamicin.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
Washington, Sylvester J.C. (Ed.), 1963, 17-19.
- 219 - WILLEMIN-CLOG L., MENUT G. et COULET M. -
A propos des gastroentérites infantiles à colibacilles
pathogènes observées à Clermont-Ferrand. Evolution
de l'antibiogramme et conséquences thérapeutiques.
Arch. franç. Pédiat., 1959, 16, 261-267.
- 220 - WOLFE A.D. & HAHN F.E. -
Mode of action of Chloramphenicol. IX. Effects of
Chloramphenicol upon a ribosomal aminoacid polyme-
rization system and its binding to bacterial ribosome.
Biochim. biophys. Acta, 1965, 95, 146-155.
- 221 - WRIGHT W.W. & WELCH H. -
Chemical, biological and clinical observations on co-
listin.
Antibiot. Ann., 1959, 60, 61-74.
- 222 - YOUNG L.S., LOURIA D.B. & ARMSTRONG D. -
Gentamicin in the treatment of severe hospital-acqui-
red Gram-negative infections.
Trans. N.Y. Acad. Sci., 1967, 579-588.
- 223 - ZECH P., TRAEGER J. et FLEURETTE J. -
L'action bactéricide de l'association Pénicline-Coli-
mycine. Guérison d'un cas de septicémie à pyocya-
nique par cette association.
Lyon méd., 1969, 221, 813-816.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PLAN GENERAL	3
CHAPITRE I	
Etat actuel de la sensibilité aux antibiotiques des bacilles à Gram négatif isolés en milieu hospitalier.....	7
CHAPITRE II	
Etude de l'effet bactéricide des associations d'antibiotiques sur les Enterobacteriaceae et les Pseudomonadaeae	49
CHAPITRE III	
Mécanisme d'action des antibiotiques associés	79
CONCLUSION	93
BIBLIOGRAPHIE	97
